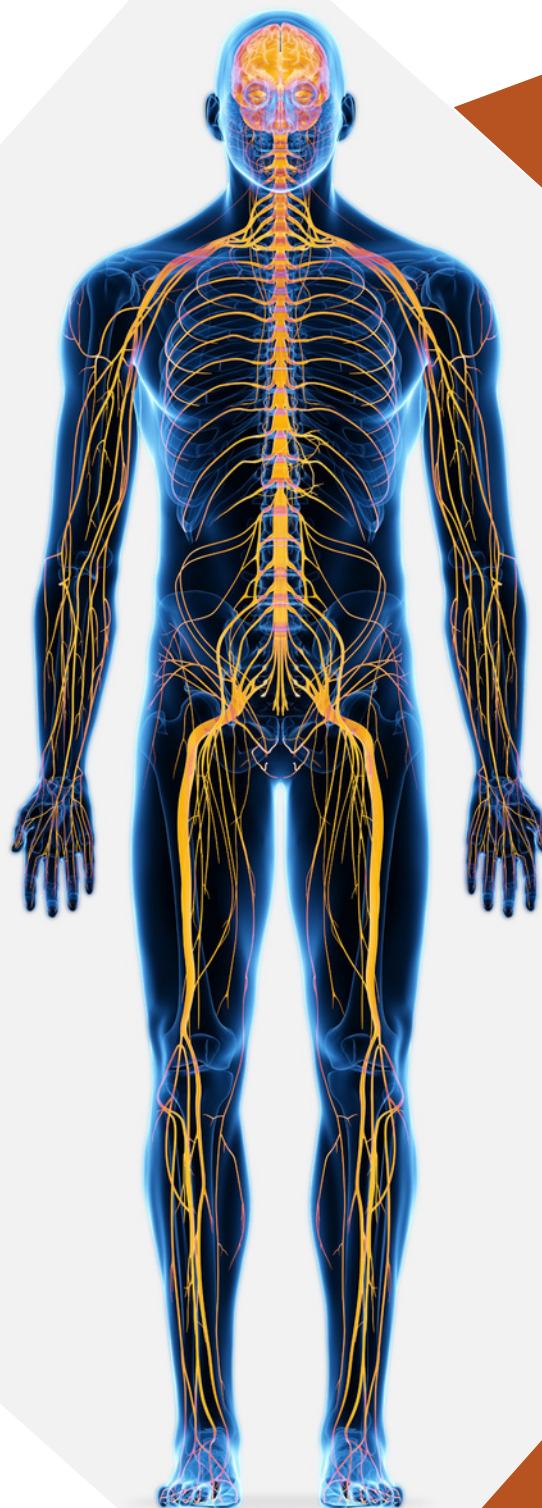


BETTERAL®

A revolução para a saúde dos nervos.




curante
Farmácia de Manipulação

SUMÁRIO

1. DOENÇAS E TRATAMENTOS	4
1.1 Neuropatia periférica	4
1.2 Neuropatia diabética	4
1.3 Síndrome do túnel do carpo	5
1.4 Antioxidantes	5
2. BETTERAL®	6
2.1 Farmacocinética	6
2.2 Mecanismo de ação	6
2.3 Ação antioxidante	7
2.4 Ação anti-inflamatória	8
2.5 Ação no fluxo nervoso sanguíneo	8
2.6 Ação na produção de energia	8
2.7 Ação quelante de íons metálicos	9
3. ESTUDOS	10
REFERÊNCIAS	30

Uso	Interno Não
Fator de correção	se aplica Não
Fator de equivalência	se aplica



DOENÇAS E TRATAMENTOS

1.1 Neuropatia periférica

A comunicação entre o cérebro e outras partes do corpo é facilitada por meio de nervos, que transmitem impulsos nervosos do cérebro e da medula espinhal até determinados locais espalhados por diferentes locais do corpo (como mãos, pés, pernas e braços).

Os nervos que fazem essa comunicação entre cérebro, medula espinhal e restante do corpo são chamados de nervos periféricos e quando eles não conseguem transmitir as informações da forma correta, o paciente pode ser diagnosticado com a neuropatia periférica.

A neuropatia periférica pode causar o mal funcionamento de um único nervo, na chamada mononeuropatia, mas também pode afetar um único nervo em áreas separadas, sendo classificado como mononeuropatia múltipla.

Quando vários nervos têm seu funcionamento afetado, o paciente é diagnosticado com polineuropatia.

Há diversas causas para neuropatia periférica, alguma delas são: diabetes, insuficiência renal, excesso de consumo de álcool, quimioterapia, infecções virais, compressão de nervos e traumatismos.

Além disso, com o aumento da idade, ocorre um aumento do estresse oxidativo, já que conforme envelhecemos, temos uma queda nas nossas defesas antioxidantes e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). Altos níveis de EROS prejudicam a funcionalidade dos nervos e das células nervosas, afetando negativamente a sua comunicação.

Essa condição contribui para intensidade dos sintomas e potencializa os danos causados pelas causas citadas acima.

Os sintomas da neuropatia periférica, são sentidos geralmente nos braços, mãos, pernas e pés. Os mais comuns são: formigamento, sensação de choque, dor, queimação, perda de sensibilidade, comprometimento motor e perda de força.

O tratamento clínico das neuropatias está focado no alívio dos sintomas clínicos como reparo nervoso, alívio do estresse oxidativo e melhora dos hábitos de vida.

1.2 Neuropatia diabética

O diabetes é a causa mais comum da neuropatia periférica, a neuropatia é a complicação mais comum e mais incapacitante do diabetes. Ela é responsável por cerca de dois terços das amputações não-traumáticas. Essa complicação pode ser silenciosa e avançar lentamente, confundindo-se com outras doenças.

As principais causas são o controle inadequado da glicose, nível elevado de triglicérides, excesso de peso, tabagismo, pressão alta e o tempo que se convive com o diabetes. Esses são fatores que favorecem a progressão da neuropatia. Tanto as alterações nos vasos sanguíneos quanto as alterações no metabolismo podem causar danos aos nervos periféricos.

A glicemia alta reduz a capacidade de eliminar radicais livres e compromete o metabolismo de várias células, principalmente os neurônios.

Os principais sintomas são:

- Dor contínua e constante;
- Sensação de queimação e ardência;
- Formigamento;
- Dor espontânea que surge de repente, sem uma causa aparente;

- Dor excessiva diante de um estímulo pequeno;
- Dor causada por toques que normalmente não seriam dolorosos;
- Perda da sensibilidade.

O diagnóstico da neuropatia pode ser feito por exames específicos e muito simples nos pés.

1.3 Síndrome do túnel do carpo

A síndrome do túnel do carpo ocorre pela compressão do nervo mediano (nervo que controla a sensibilidade da palma dos dedos da mão (exceto do dedo mínimo) na região do túnel do carpo (punho). As possíveis causas para seu desenvolvimento são: trabalho manual com movimentos repetidos, alterações hormonais como menopausa e gravidez, diabetes mellitus, artrite reumatoide, entre outras.

Os principais sintomas da síndrome do túnel do carpo são:

- Formigamento noturno;
- Diminuição da sensação dos dedos (com exceção do dedo mínimo);
- Sensação de sudorese nas mãos;
- Dificuldade de distinguir o quente do frio.

O diagnóstico e o tratamento precoces são importantes para evitar lesão permanente do nervo e consequente atrofia da mão.

1.4 Antioxidantes

Antioxidantes são moléculas que protegem as células das reações de oxidação, processo que ocorre de forma natural nas células devido a produção de radicais livres (moléculas liberadas pelo metabolismo do corpo com elétrons altamente instáveis e reativos), que pode ser agravado por distintos fatores como alimentação inadequada, estresse oxidativo, câncer e o envelhecimento.

Dentre os tipos de antioxidantes estão os endógenos (enzimas específicas presentes no corpo), e os que são adquiridos de fontes externas, como as vitaminas hidro e lipossolúveis, por exemplo as vitaminas C e E, respectivamente.

Os antioxidantes atuam neutralizando a ação dos radicais livres por diferentes mecanismos de ação, eliminando alterações nos lipídios, aminoácidos e bases do DNA. Dessa forma, evitam a formação de lesões e a perda da integridade celular.

A ocorrência de doenças degenerativas de envelhecimento e morte celular está correlacionada com a existência de um excesso de radicais livres, promovendo processos oxidativos prejudiciais ao organismo. Estes processos oxidativos estão correlacionados com o desenvolvimento de várias doenças crônicas, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e neuropatias, influenciando negativamente na qualidade de vida.



BETTERAL®

Betteral® é uma forma altamente pura de ácido alfa-lipóico (ALA), um potente agente antioxidante capaz de inibir a ação de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS) tanto em ambientes hidro como lipossolúveis. O seu processo de fabricação patentado, assegura a máxima estabilidade e um teor muito baixo de polímeros garantindo assim uma absorção máxima do ativo e alta biodisponibilidade.

O ALA tem sido amplamente estudado pelos seus potenciais benefícios para a saúde em vários estados patológicos, incluindo o diabetes, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. A sua capacidade de regenerar outros antioxidantes, como as vitaminas C e E, torna-o um candidato atraente para a proteção contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo em nosso organismo.

Além disso, o ALA demonstrou possuir propriedades anti-inflamatórias e regulação do metabolismo da glicose, tornando-o um suplemento promissor para melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir o risco de desenvolver distúrbios metabólicos. neurônios.

Indicações:

- Dor lombar crônica (lombalgia);
- Dor ciática crônica;
- Neuropatia diabética;
- Síndrome do túnel do carpo;
- Dor crônica no pescoço.

Posologia:

Tomar uma cápsula de 300 a 600mg ao dia.

Vantagens:

- 99,5% de ácido alfa-lipóico (elevado grau de pureza);
- Sem uso de solventes;
- 5x mais biodisponível;
- Baixo teor de polímero;
- Altamente estável.

2.1 Farmacocinética

Betteral® se apresenta na forma de pó. Deve obrigatoriamente ser feito em cápsula para não agredir a mucosa oral. Pode ser associado.

2.2 Mecanismo de ação

A teoria mais amplamente aceita para a patogênese da neuropatia diabética, é o estresse oxidativo desencadeado pela hiperglicemia (figura 1), o que resulta em disfunções e danos tanto no endotélio quanto principalmente nos nervos periféricos, comprometendo as funções dessas estruturas, bem como o fornecimento de oxigênio e nutrientes.

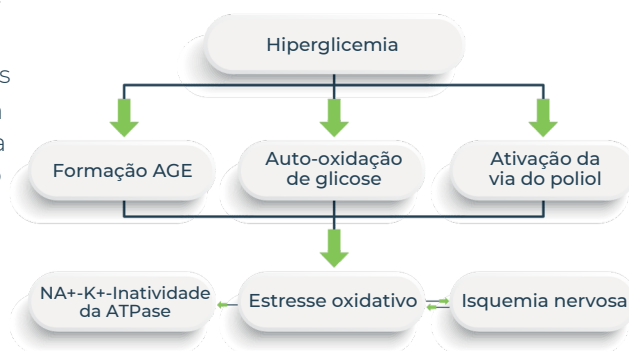


Figura 1: O aumento do estresse oxidativo no diabetes pode ser principalmente devido à hiperglicemia, que leva à formação de AGE e à ativação da via do poliol, resultando na subsequente formação de espécies reativas de oxigênio. AGE: produto final de glicação avançada.

Betteral® exerce um mecanismo de ação multifacetado, incluindo a redução do estresse oxidativo juntamente com melhora no fluxo sanguíneo nervoso, eficiência de condução nervosa e várias outras medidas de função nervosa.

2.3 Ação antioxidante

Betteral® é chamado de “antioxidante universal” porque é um poderoso antioxidante que exerce ação direta contra radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ERO), atuando como necrófago. É capaz de neutralizar diferentes radicais livres, como HO-(hidroxila), ONOO-(peroxinitrito) e O₂-(superó-

xido), bem como oxigênio singleto dentro ou fora da célula porque sua estrutura química torna o **Bet-teral®** solúvel em meio aquoso e em meio lipídico. Esta ação representa a principal atividade biológica do **Bet-teral®** porque o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na patogênese da neuropatia.

Além da sua atividade antioxidante direta, **Bet-teral®** também é capaz de regenerar antioxidantes endógenos (como vitamina C e vitamina E). Quando um antioxidante elimina um radical livre, ele se oxida sozinho e não é capaz de eliminar ROS adicionais até que seja reduzido novamente. Ácido dihidrolipóico (DHLA), que representa a forma reduzida do **Bet-teral®**, é um potente agente redutor com capacidade de reduzir as formas oxidadas de vários antioxidantes importantes, incluindo coenzima Q10, vitamina C e glutatona (GSH). Em particular, o DHLA também pode reduzir a forma oxidada do α -tocoferol (vitamina E) direta ou indiretamente através da regeneração da vitamina C oxidada ou da coenzima Q oxidada (figura 2).

Na verdade, o **Bet-teral®** funciona como cofator na via metabólica dentro da célula e sustenta a reciclagem da forma antioxidante dessas vitaminas. Durante estas reações bioquímicas, o **Bet-teral®** é capaz de aceitar e doar elétrons para outras moléculas en-

volvidas na reciclagem de antioxidantes endógenos (ou seja, vitamina C, vitamina E, SOD e GSH).

Bet-teral® também diminui significativamente o malondialdeído (MDA), prevenindo assim a peroxidação lipídica nervosa e protegendo as membranas celulares. Isto representa outra atividade importante do **Bet-teral®** especialmente em termos de proteção contra doenças degenerativas e crônicas. Na verdade, os radicais livres, uma vez formados, são capazes de interromper a atividade metabólica e induzir danos na membrana celular através da peroxidação lipídica.

É relatado que a isquemia induzida pela hiperglicemia desencadeia a peroxidação lipídica envolvida na neuropatia diabética. Como consequência da peroxidação lipídica, são produzidos radicais livres adicionais que, por sua vez, pode resultar em danos mais extensos às células e tecidos, DNA, aminoácidos, etc. A produção descontrolada de radicais livres é considerada um fator importante para o desenvolvimento de doenças degenerativas. O MDA é considerado um marcador de peroxidação lipídica porque é um dos últimos produtos da peroxidação de ácidos graxos poliinsaturados nas células. Um aumento nos radicais livres causa superprodução de MDA.

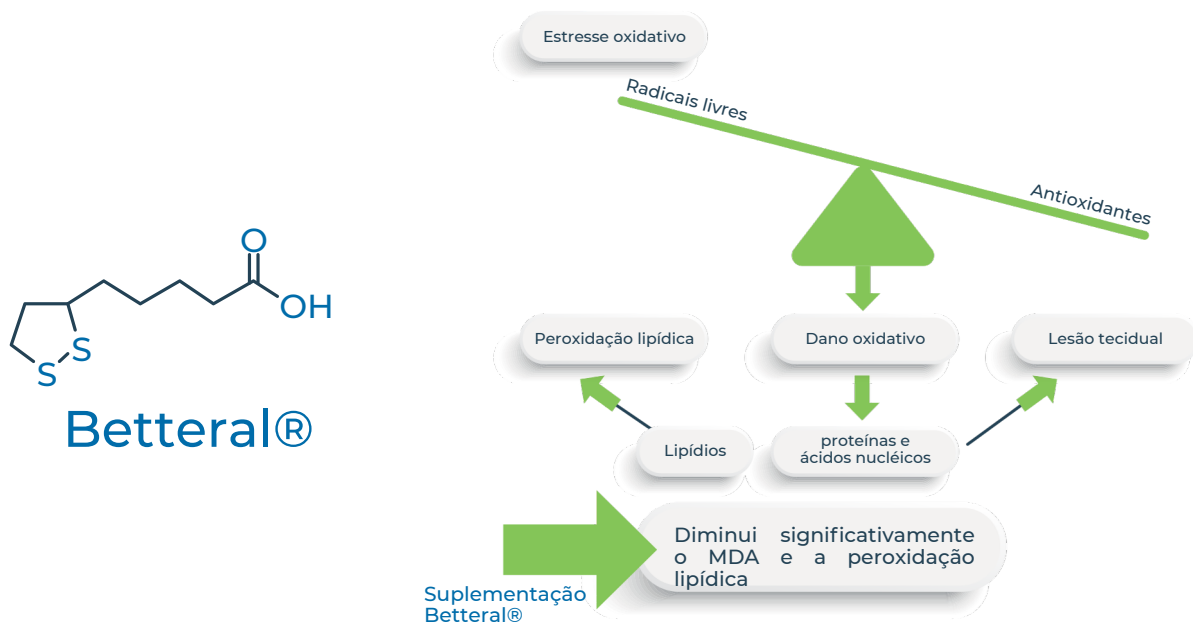


Figura 2: Atividade antioxidante de **Bet-teral®**. A forma reduzida (DHLA) é o antioxidante natural mais poderoso, capaz de reagir e neutralizar o único elétron dos radicais livres.

2.4 Ação anti-inflamatória

Além da sua capacidade antioxidante única, **Betteral®** exerce efeitos antiinflamatórios principalmente pela inibição da via do NF-κB. NF-κB é um fator de transcrição que regula a expressão de muitos genes implicados nos processos inflamatórios e migração de células endoteliais. Este último é responsável pela infiltração de leucócitos na região inflamada tecido. Vários compostos e produtos químicos são capazes de ativar o NF-κB e elevar os níveis de ERO. Além disso, as ERO associadas à inflamação induzem a ativação do NF-κB e isso promove a produção de mediadores inflamatórios como TNF-α, IL-6, ciclooxigenase 2 (COX 2) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS). **Betteral®** demonstra propriedades anti-inflamatórias por regular negativamente a expressão de proteínas pró-inflamatórias sensíveis a redox, incluindo TNF-α, IL-6, e iNOS.

2.5 Ação no fluxo sanguíneo nervoso

Betteral® auxilia na supressão da superprodução de endotelina 1, o peptídeo que contribui para o desenvolvimento de processos inflamatórios na parede dos vasos sanguíneos. A melhoria dos parâmetros de inflamação exercido pelo **Betteral®** é clinicamente significativa porque está profundamente ligado ao estresse oxidativo e este último desencadeia inflamação criando um ciclo vicioso capaz de exacerbar diferentes condições patológicas.

A neuropatia periférica está associada a um déficit de fluxo sanguíneo nervoso (até 50%) e

quente hipóxia endoneural. A hipóxia desencadeia o estresse oxidativo aumentando os níveis de ERO. **Betteral®** contribui para neutralizar ERO e outros radicais livres, melhorando o estado de hipóxia; consequentemente, o fluxo sanguíneo nervoso melhora. Ao mesmo tempo, o ALA reduz significativamente a glicação não enzimática de proteínas (conhecidas como produtos finais de glicação avançada: AGE), que são envolvidas na redução do fluxo sanguíneo para os nervos e subsequente hipóxia e dano isquêmico. Os AGEs são responsáveis por complicações do diabetes, como neuropatia periférica e disfunções nervosas (figura 3).

2.6 Ação na produção de energia

Betteral® está envolvido no metabolismo celular,

funcionando como cofator de muitas vias metabólicas, incluindo o ciclo de Krebs e a produção de ATP. Um cofator é uma pequena molécula não proteica (como **Betteral®**) que está associado a uma enzima e possibilita sua atividade enzimática. **Betteral®** é encontrado no interior membrana das mitocôndrias e é cofator do complexo piruvato desidrogenase, que é um enzima necessária para o metabolismo da glicose. Em particular, promove a captação de glicose a partir de a circulação sistêmica e sua conversão em energia celular (como ATP), sustentando a reação de ácido pirúvico em acetil-CoA, que representa uma etapa crucial durante o processo oxidativo da respiração mitocondrial (figura 3). Desta forma, o **Betteral®** contribui para dar energia aos nervos.

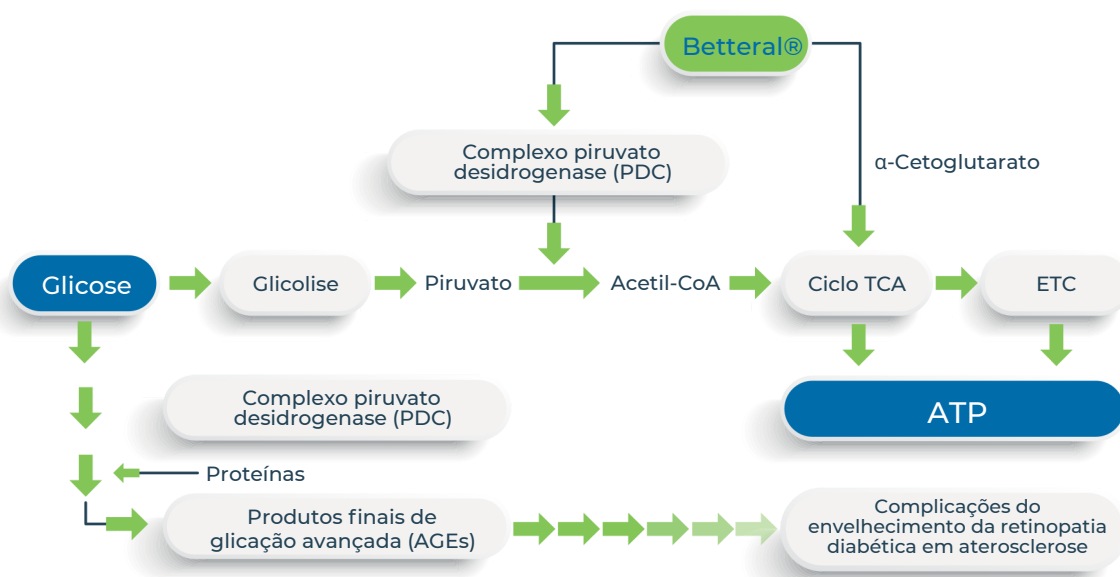


Figura 3: Papel de **Betteral®** durante o metabolismo da glicose e produção de ATP no interior das células.

2.7 Ação quelante de íons metálicos

Por último, mas não menos importante, o **Bettermal®** é capaz de quelar íons metálicos, reduzindo assim os radicais livres catalisados por metais e protegendo as membranas celulares. Na verdade, os metais podem danificar as membranas celulares em todos os tecidos do nosso corpo. Vários metais de transição como ferro, chumbo e cobre podem desencadear estresse oxidativo bem como induzir danos diretos às membranas celulares, bem como macromoléculas como proteínas e receptores na membrana celular. O **Bettermal®** é capaz de reduzir este efeito tóxico quelando os metais tornando-os inativos.

3. ESTUDOS

• Betteral® e superóxido dismutase no tratamento da dor lombar crônica

Estudo prospectivo não randomizado e aberto. O objetivo desse estudo foi detectar alterações na percepção da dor, atividade funcional e na suposição de analgésicos em 98 pacientes com lombalgia crônica (≥ 12 semanas) com ou sem radiculopatia, tratados com uma combinação de **Betteral®** e superóxido dismutase (SOD).

Os pacientes foram tratados por 60 dias com 600mg de **Betteral®** e 140 UI de SOD/dia. Utilizou-se o questionário de Incapacidade Roland Morris, a Escala de Avaliação da Dor, o uso concomitante de medicamentos (especialmente analgésicos) e eventos adversos (toxicidade).

Os resultados mostraram uma melhora na dor e na atividade

funcional em 73,5% dos pacientes após 40

dias de terapia ($p < 0,05$) (Figura 4 e Tabela 1).

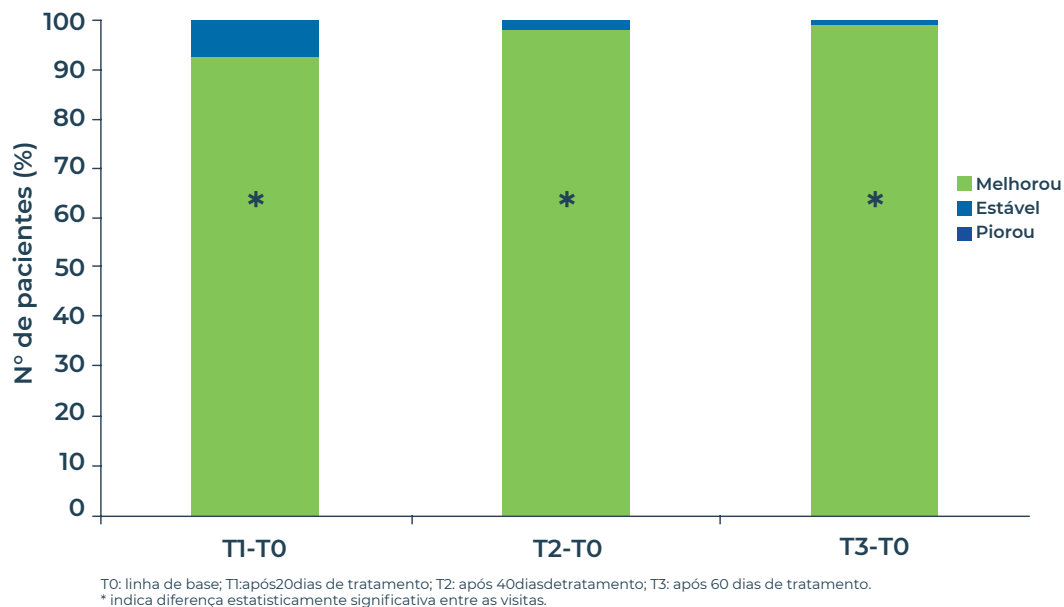


Figura 4: Porcentagens de pacientes que melhoraram, estabilizaram ou pioraram com base na Escala de Avaliação da Dor após 20, 40 e 60 dias de tratamento.

ITEM	T0	T1	T2	T3	T3-T0
5. Por causa das minhas costas, uso um corrimão para subir as escadas.	43/98	37/98	25/98	17/98	$p=0,062$
7. Por causa das minhas costas, tenho que me segurar em algo para sair da poltrona.	38/98	27/98	13/98	8/98	$p < 0,05$
12. Tenho dificuldade em levantar da cadeira por causa das minhas costas.	32/98	19/98	4/98	2/98	$p < 0,05$
18. Durmo menos bem por causa das minhas costas.	77/98	24/98	10/98	6/98	$p < 0,05$
23. Por causa das minhas costas, subo as escadas mais devagar do que o normal.	45/98	28/98	13/98	3/98	$p < 0,05$

Tabela 1: Variação nas frequências de cinco incapacidades relatadas durante o tratamento (teste qui-quadrado realizado entre o início do tratamento [T0] e o final do tratamento [T3, 60 dias]).

O tratamento também promoveu a redução do uso de analgésicos, permanecendo com seu uso apenas 8% dos pacientes, conforme demonstrado na Tabela 2.

Pacientes usando analgésicos, n (%)		P
T0 T1 (+20 dias)	72/98 (73,5)	-
T2 (+40 dias)	63/98 (64,3)	T1-T0 N.S
T3 (+60 dias)	18/98 (18,4)	T2-T0<0,05
	8/98 (8,2)	T3-T0<0,01

Tabela 2: V2. Variação no uso de analgésicos durante o estudo (teste qui-quadrado comparando todos os momentos com T0).

Não foram relatados efeitos colaterais. Em relação às ferramentas autorrelatadas, ocorreu uma melhora estatisticamente significativa, tanto para a dor percebida, quanto para as incapacidades funcionais após o tratamento oral com **Betteral®** e SOD, resultando na melhora da qualidade de vida dessa população específica.

• **A combinação de Betteral® e superóxido dismutase conduz a melhorias fisiológicas e sintomáticas na neuropatia diabética**

Estudo prospectivo, não aleatório e aberto com pacientes com diabetes mellitus e com um déficit na condução nervosa motora e sensorial.

O objetivo deste estudo foi avaliar, através de

parâ-

metros eletroneurográficos e percepção de dor, a eficácia de uma nova combinação de 600mg de

Betteral® e 140 UI de superóxido dismutase (SOD) por dia para o tratamento da neuropatia diabética, durante período de 4 meses.

Os parâmetros da eletroneurografia incluíam a condução nervosa motora (peroneal) e condução nervosa sensitiva (sural) e foram avaliados por um dispositivo de ponto-chave Dantec (Dantec, Skovlunde, Dinamarca) para recolher o sinal e registrar as respostas. Um total de 38 pacientes completaram o estudo. Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os sexos dos pacientes.

Todas as características medidas melhoraram significativamente após o tratamento ($p < 0,001$, Tabela 3). As conduções nervosas, tanto motoras como sensoriais, aumentaram e a percepção da dor melhorou.

Variável	Pré tratamento	Pós tratamento	Variação	Valor (p)
VAS (pontuação)	5,5 ± 0,6 (5-7)	4,5 ± 0,6 (4-6)	-1,0 ± 0,4 (-2-0)	<0,001
MNC (m/sec)	36,6 ± 2,9 (30-40)	39,2 ± 3,5 (32-45)	2,5 ± 1,6 (0-7)	<0,001
SNC (m/sec)	32,3 ± 6,2 (22-45)	36,2 ± 6,1 (25-48)	3,9 ± 2,2 (0-12)	<0,001

* Dados expressos como média ± DP (intervalo).

MNC = condução nervosa motora; **SNC** = condução nervosa sensitiva; **VAS** = escala visual analógica

Tabela 3: Parâmetros pré e pós-tratamento com variação em toda a amostra*.

Os resultados mostraram que com o tratamento houve um aumento nas conduções nervosas (sobretudo nas sensoriais) e melhora na percepção da dor ($\pm 10\%$) na maioria dos pacientes. Menos de 10% dos pacientes mantiveram medidas estáveis em cada um dos três parâmetros e não foi observado um agravamento dos parâmetros medidos em nenhum paciente (Figura 5).

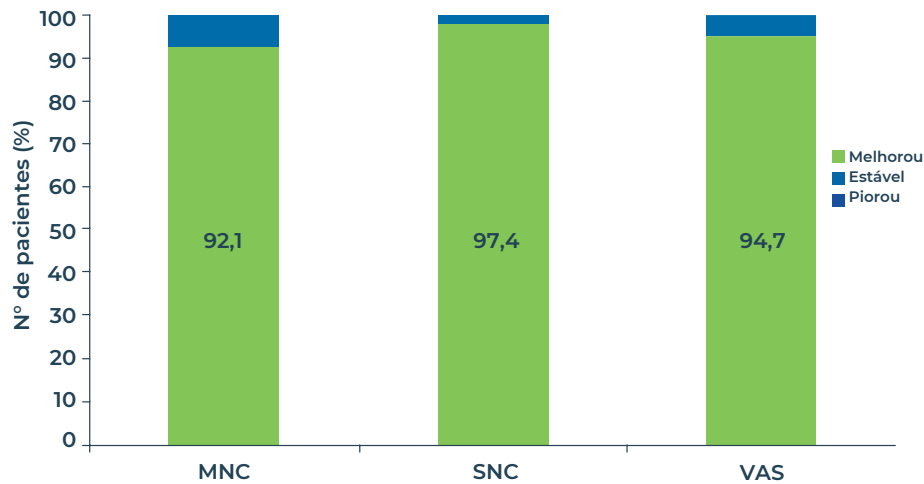


Figura 5: As percentagens de doentes que melhoraram, permaneceram estáveis ou pioraram nos parâmetros medidos após o tratamento. MNC = condução nervosa motora; SNC = condução nervosa sensorial; VAS = escala visual analógica.

• Estudo observacional multicêntrico sobre dor ciática crônica: dados clínicos de 44 centros italianos

Estudo prospetivo observacional multicêntrico em 44 centros terciários italianos especializados em Medicina Física e Reabilitação, Ortopedia, Neurologia, Neurocirurgia e Reumatologia. O estudo teve por objetivo fornecer informações sobre a apresentação clínica da neuropatia ciática e analisar os efeitos de uma abordagem multimodal baseada na associação de terapia física e farmacológica.

A dor, a incapacidade e a qualidade de vida foram registadas através de questionários validados no início e após um seguimento de dois meses. Um total de 312 pacientes com dor lombar crônica (> 12 semanas de duração) com dor ciática foram tratados com uma combinação de agentes neurotróficos incluindo o **Betteral®**.

As taxas de resposta à terapêutica farmacológica variaram entre 39,4% e 59,5% com as diferentes opções (Tabela 4).

	Pacientes tratados (n°)	Resposta clínica		
		Não	Sim	ND
Fisioterapia n° (%)				
Corset	89	25 (28,1%)	51 (57,3%)	13 (14,6%)
Laser / laser dióxido de carbono	66	34 (51,5%)	19 (28,8%)	13 (19,7%)
Eletroanalgesia	36	21 (58,3%)	6 (16,7%)	9 (25,0%)
Ultrassom	51	27 (52,9%)	14 (27,5%)	10 (19,6%)
TENS	85	44 (51,8%)	27 (31,8%)	14 (16,5%)
Diadinâmico	42	23 (54,8%)	7 (16,7%)	12 (28,6%)
Outros	24	13 (54,2%)	8 (33,3%)	3 (12,5%)
Terapia farmacológica n° (%)				
AINEs	226	86 (38,1%)	97 (42,9%)	43 (19,0%)
Corticosteróides (orais)	88	19 (21,6%)	52 (59,1%)	17 (19,3%)
Corticosteróides (infiltração)	43	7 (16,3%)	19 (44,2%)	17 (39,5%)
Paracetamol	51	49 (52,1%)	37 (39,4%)	8 (8,5%)
Opioides	42	6 (14,3%)	25 (59,5%)	11 (26,2%)
Outros	29	14 (48,3%)	11 (37,9%)	4 (13,8%)
Terapia neurotrófica n° (%)				
ALA	37	6 (16,2%)	24 (64,9%)	7 (18,9%)
Carnitina	46	16 (34,8%)	9 (19,6%)	21 (45,7%)
Vitaminas do complexo B	61	21 (34,4%)	9 (14,8%)	31 (50,8%)
Outros	9	4 (44,4%)	4 (44,4%)	1 (11,1%)

9

Tabela 4: Tratamentos linha de base antes do registro.

Entre os medicamentos neurotróficos, apenas **Bet-teral®** obteve taxas de resposta satisfatórias (64,9%), com melhoria geral da dor sentida como das incapacidades funcionais, após período de 2 meses de tratamento.

• **O consumo do suplemento nutricional Ala- nerv® (suplemento alimentar à base de Bet- teral®) e a dinâmica de alguns marcadores inflamatórios em pacientes pós-Acidente Vascular Cerebral em reabilitação**

O estudo teve como objetivo avaliar a relação entre o consumo de ALAnerv® (suplemento alimentar à base de Betteral®) e a dinâmica do estado inflamatório em doentes pós-Acidente Vascular Cerebral em reabilitação padrão, recebendo medicação de acordo com os seus estados de comorbidade pré-existent.

dos aleatoriamente em dois grupos de estudo: **Bet-teral® (+)** em que os pacientes receberam ALAnerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**) durante duas semanas (2 comprimidos/dia) e **Betteral® (-)**. As amostras de sangue foram recolhidas no início e ao final do período de estudo para análise dos parâmetros IL-1 α , IL-6, TNF- α , sICAM-1 e mieloperoxidase. A dosagem dos marcadores inflamatórios foram realizadas utilizando kits especiais (DRG Diagnostics, Alemanha). Os resultados mostraram que no grupo **Betteral® (+)**, apenas IL-1 α (-9,9% $\pm$ 3,7, p=0,013) e IL-6 (-26,5% $\pm$ 8,2, p=0,003) diminuíram significativamente durante o período de estudo e, a porcentagem de variação de IL-6 entre os grupos de estudo apresentou diferença estatística significativa (p=0,034), conforme demonstrado na Tabela 5.

		Linha de base	Alta	Diferença (%)	Valor (p) ^a
IL-1 α (pg/mL)	(-) Betteral®	1,03 (0,06)	0,99 (0,06)	-1,9 (6,7)	NS
	(+) Betteral®	1,05 (0,15)	0,94 (0,13)	-9,9 (3,7)	0,013
IL-6 (pg/mL)	(-) Betteral®	1,01 (0,11)	0,99 (0,07)	8,4 (11,5)	NS
	(+) Betteral®	1,28 (0,27)	0,72 (0,03)	-26,7 (8,2)	0,003
TNF- α (pg/mL)	(-) Betteral®	1,02 (0,08)	0,98 (0,10)	-2,1 (7,5)	NS
	(+) Betteral®	1,12 (0,13)	0,88 (0,07)	-6,5 (13,6)	NS
sICAM-1 (ng/mL)	(-) Betteral®	1,01 (0,07)	0,99 (0,05)	0,7 (4,1)	NS
	(+) Betteral®	1,02 (0,05)	0,98 (0,05)	-2,6 (4,5)	NS
MPO (μ g/mL)	(-) Betteral®	1,01 (0,10)	0,99 (0,11)	0,8 (8,5)	NS
	(+) Betteral®	1,07 (0,17)	0,93 (0,17)	-7,8 (11,8)	NS

Tabela 5: A mudança dinâmica na concentração média de marcadores inflamatórios de acordo com a ausência ou a presença, respetivamente, de ALAnerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**). A) linha de base vs. 2 semanas (teste Wilcoxon emparelhado), B) diferença de alteração (%) entre linha de base vs. 2 semanas (teste MannWhitney), NS, não significativo.

• **Neuropatia periférica em obstetrícia: eficácia e segurança da suplementação com Bet- teral®**

A revisão relata a importância de **Betteral®** no tratamento de lesões nervosas periféricas, sugerindo que a sua suplementação pode ser apropriada mesmo durante a gravidez devido ao seu elevado perfil de segurança.

No ser humano, o tratamento oral com suplementos de **Betteral®** em doses até 2400mg/dia não revelou efeitos adversos. A administração intravenosa de 600mg/dia também foi considerada segura.

Há poucos estudos na literatura com suplementação de **Betteral®** durante a gravidez.

Entre esses, um estudo em modelo animal demonstrou os efeitos em fetos cujas mães foram expostas à dioxina. O

Betteral® promoveu um aumento na biossíntese de gonadotrofinas hipofisárias, resultando a proteção do feto. Outro estudo também em modelo animal mostrou que a administração de **Betteral®** reduz a apoptose neuronal que ocorre no feto após o consumo de álcool pela mãe. O álcool tem um efeito neurotóxico, uma vez que aumenta o estresse oxidativo e induz a apoptose.

Além disso, **Betteral®** desempenha um papel importante no tratamento da dor e da parestesia lombar e pélvica e nas síndromes de compressão nervosa com uma ação neuroprotetora.

No entanto, são necessários mais estudos clínicos completos e a longo prazo para explicar melhor os mecanismos dos seus efeitos neuroprotetores e para investigar melhor a eficácia da sua suplementação.

• Tratamento da síndrome do túnel do carpo com Betteral®

Esse estudo comparou a eficácia da associação de **Betteral®** 600mg/dia e ácido γ -linolênico (GLA) 360mg/dia (uma cápsula duas vezes por dia), e uma preparação multivitamínica B (3 cápsulas/dia) durante um período de 90 dias. Um total de 112 indivíduos com síndrome do túnel do carpo (STC) moderadamente grave participaram do estudo (56 tratados com **Betteral®** e 56 com a preparação multivitamínica B). Foi administrado o questionário de Boston (avaliação da incapacidade funcional) e os pacientes foram avaliados pela escala Hi-Ob e pela eletromiografia.

No estudo, verificou-se um percentual significativamente mais elevado ($p < 0,001$) de novos casos diagnosticados de STC no grupo **Betteral®**. Apenas neste grupo, e não no grupo da multivitamina B, se registaram indivíduos com doenças associadas, sendo as mais frequentes a hipertensão (3/56) e a diabetes (2/56).

Os resultados mostraram uma redução significativa ($p < 0,001$) dos sintomas e da incapacidade funcional

em indivíduos afetados por STC no grupo de tratamento **Betteral®**/GLA em relação ao grupo controle ($p = 0,023$) (Figura 6 e 7).

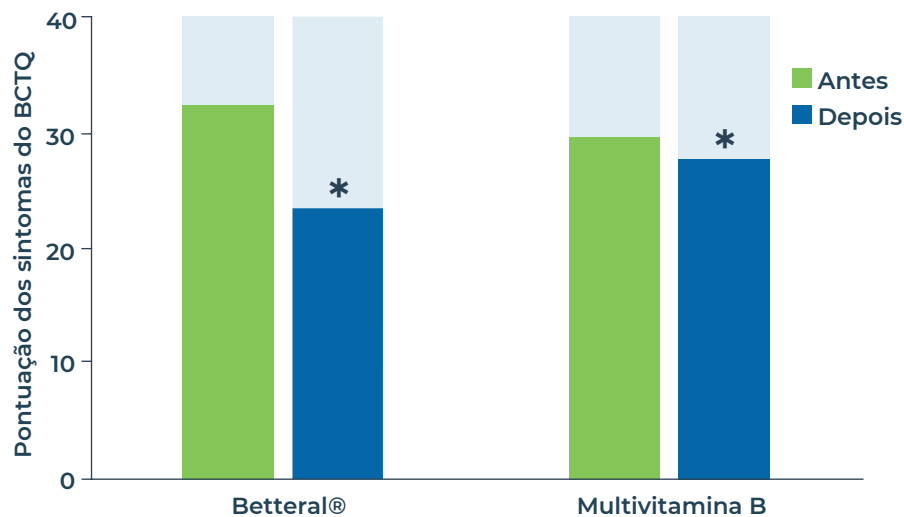


Figura 6: Questionário de Boston sobre o túnel do carpo: Pontuação de sintomas. Diferenças estatisticamente significativas em relação à linha de base: * $p < 0,001$ no Teste de Wilcoxon. # $p < 0,023$.

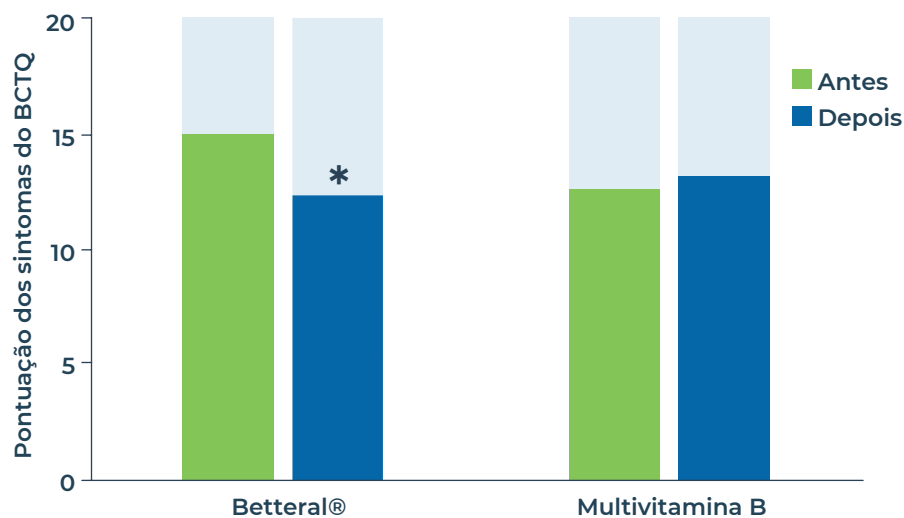


Figura 7: Questionário de Boston sobre o túnel do carpo: Pontuação funcional. Diferenças estatisticamente significativas em relação à linha de base: * $p < 0,001$ no teste de Wilcoxon.

Para ambas as escalas, a eficácia terapêutica de **Betteral®** foi significativamente superior ao tratamento com multivitamina B, com diferença significativa no pré e pós-tratamento ($p < 0,001$). Os resultados são mostrados na Figura 8.

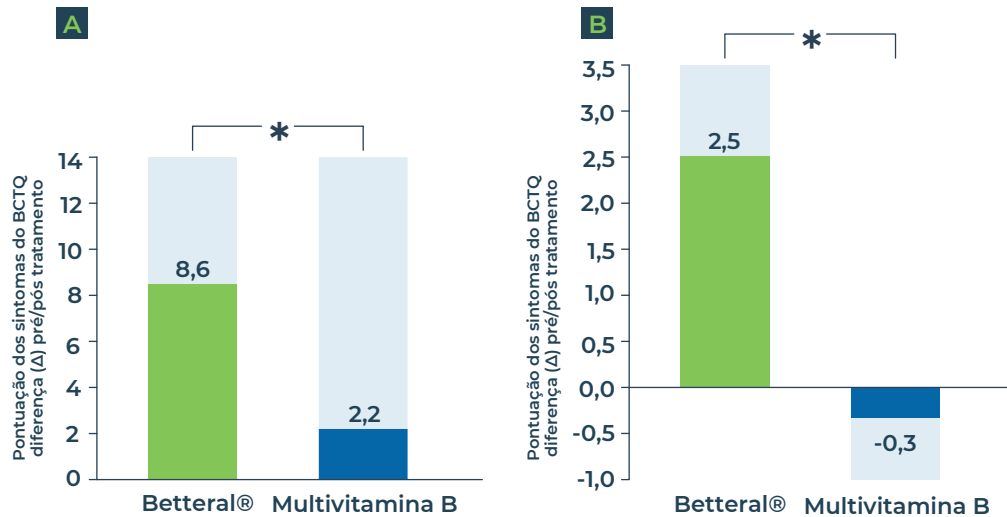


Figura 8: Questionário do Túnel do Carpo de Boston. Alterações (Δ) entre pré e pós-tratamento nos escores sintomático (A) e funcional (B).

Além do questionário de Bonston, os pacientes também foram questionados quanto à presença e intensidade da dor: no grupo tratado com **Betteral®**, a dor estava presente em 83,9% dos indivíduos antes do tratamento e em 39,3% após ($p < 0,001$). No grupo controle, a percentagem de indivíduos com sintomas diminuiu, mas a redução foi menos acentuada: de 82,1% para 66,1% ($p < 0,004$).

A eletromiografia mostrou uma melhoria estatisticamente significativa com **Betteral®/GLA** ($p < 0,001$), mas não com o tratamento com multivitamínico (Figura 6). A escala Hi-Ob mostrou uma eficácia significativa ($p < 0,001$) do **Betteral®/GLA** na melhoria dos sintomas e da incapacidade funcional, enquanto no grupo multivitamínico a melhoria foi significativa, mas menos acentuada do que no grupo **Betteral®/GLA** ($p = 0,016$) (Figura 9).

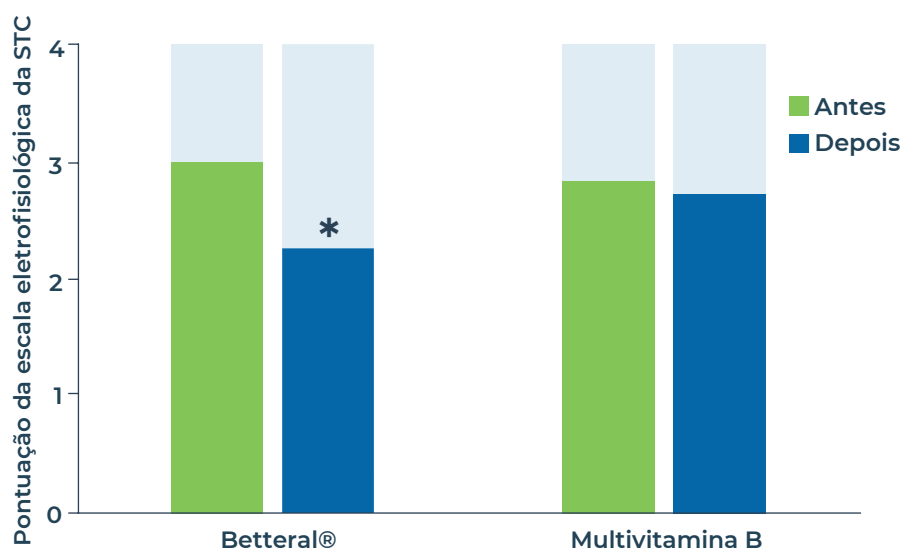


Figura 9: Pontuação da Escala Eletrofisiológica da STC. Diferença estatisticamente significativa em relação à linha de base: * $p < 0,001$

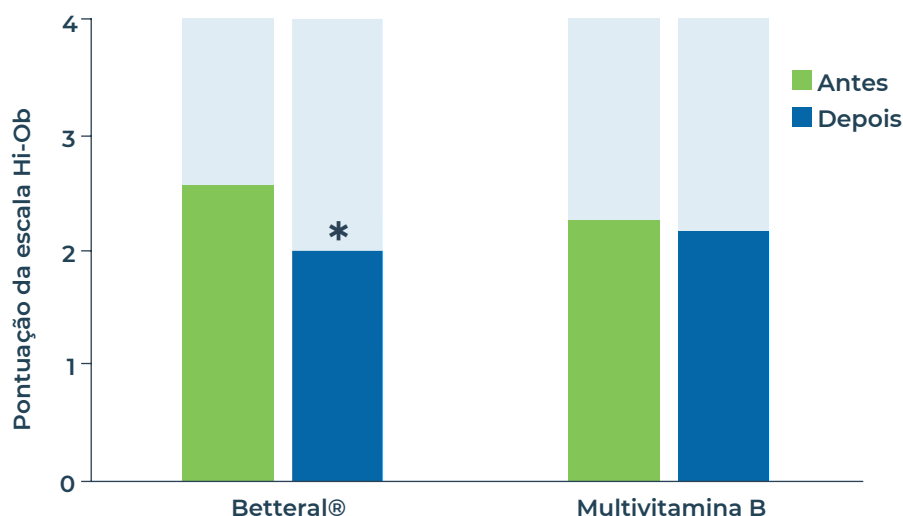


Figura 10: Pontuação da Escala Hi-Ob. Diferença estatisticamente significativa em relação à linha de base: * $p < 0.001$.

Outro fator importante a considerar no estudo foi a indicação para cirurgia: no grupo **Betteral®** foi de 76,8% antes do tratamento para 50% dos indivíduos no pós-tratamento. Enquanto no grupo tratado com multivitamina B, foi de 82,1% para 69,6%.

Os resultados deste estudo revelaram que a associação fixa de **Betteral®** e GLA pode ser proposta para controlar os sintomas e melhorar a evolução da STC, especialmente nas fases mais precoces da doença.

• Pesquisa multicêntrica observacional sobre a síndrome do túnel do carpo: dados demográficos e clínicos de 34 centros italianos

Estudo observacional multicêntrico (em 34 centros italianos) em pacientes com síndrome do túnel do carpo (STC) ($56 \pm 14,4$ anos, 73,2% mulheres, 12,4% estavam na menopausa e 2% grávidas). Um total de 377 pacientes participaram do estudo, durante período de dois meses.

O objetivo do estudo foi analisar a apresentação clínica, o diagnóstico e o tratamento da STC e abordar as questões mais relevantes relacionadas com a gestão dos doentes.

A gravidade da dor e a incapacidade funcional foram avaliadas através de dois questionários padronizados: escala de classificação numérica (NRS), medição da intensidade da dor numa escala de 0 a 10,

e o questionário de Boston sobre o túnel do carpo (BCTQ), medida específica da gravidade dos sintomas e do estado funcional.

Os resultados apresentam uma evidente e grande variabilidade nas intervenções prescritas e classificadas de acordo com três categorias (terapias físicas, farmacológicas e neurotróficas), conforme observado na Tabela 6 (próxima página).

	Tratamentos prescritos antes da inscrição			Tratamentos prescritos no início do estudo	
	Pacientes tratados n° (%)	Resposta clínica			Pacientes tratados n° (%)
		Não	Sim	ND	
Fisioterapia n° (%)					
Splint	58 (15,4%)	24 (41,4%)	24 (41,4%)	10 (17,2%)	59 (15,6%)
Laser / laser dióxido de carbono	37 (9,8%)	25 (67,6%)	10 (27%)	2 (5,4%)	50 (13,3%)
Ionoforese	31 (8,2%)	18 (58,1%)	7 (22,6%)	6 (19,4%)	24 (6,4%)
Ultrassom	57 (15,1%)	29 (50,9%)	18 (31,6%)	10 (17,5%)	59 (15,6%)
TENS	26 (6,9%)	14 (53,8%)	10 (38,5%)	2 (7,7%)	15 (4%)
Outros	7 (1,9%)	2 (28,6%)	4 (57,1%)	1 (14,3%)	5 (1,3%)
Terapia farmacológica n° (%)					
AINEs	123 (32,6%)	66 (53,7%)	26 (21,1%)	31 (25,2%)	55 (14,6%)
Corticosteróides (orais)	25 (6,6%)	13 (52%)	8 (32%)	4 (16%)	23 (6,1%)
Corticosteróides (infiltração)	31 (8,2%)	16 (51,6%)	14 (45,2%)	1 (3,2%)	15 (4%)
Paracetamol	47 (12,5%)	23 (48,9%)	15 (31,9%)	9 (19,1%)	64 (17%)
Opioides	14 (3,7%)	3 (21,4%)	10 (71,4%)	1 (7,1%)	24 (6,4%)
Outros	2 (0,5%)	1 (50%)	-	1 (50%)	1 (0,3%)
Terapia neurotrófica n° (%)					
ALA	69 (18,3%)	9 (13%)	45 (65,2%)	15 (21,7%)	234 (62,1%)
Carnitina	29 (7,7%)	10 (34,5%)	18 (62,1%)	1 (3,4%)	69 (18,3%)
Vitaminas do complexo B	32 (8,5%)	14 (43,8%)	13 (40,6%)	5 (15,6%)	26 (6,9%)
Outros	12 (15,4%)	3 (25%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)	26 (6,9%)
1. Não	175 (46,5%)				
2. Sim	85 (26,5%)				
3. Incerto	88 (23,3%)				
- ND	29 (7,7%)				

Tabela 6: Tratamentos prescritos antes da inscrição e à entrada no estudo.

Um subgrupo de 303 pacientes foi tratado com uma combinação de agentes neurotróficos contendo **Betteral®**, 600mg/dia. Neste grupo, observou-se uma melhoria geral dos sintomas e da incapacidade funcional, com uma redução significativa do BCTQ ($p<0,001$) (Figuras 11 e 12) e da NRS ($p<0,001$) (Tabela 7).

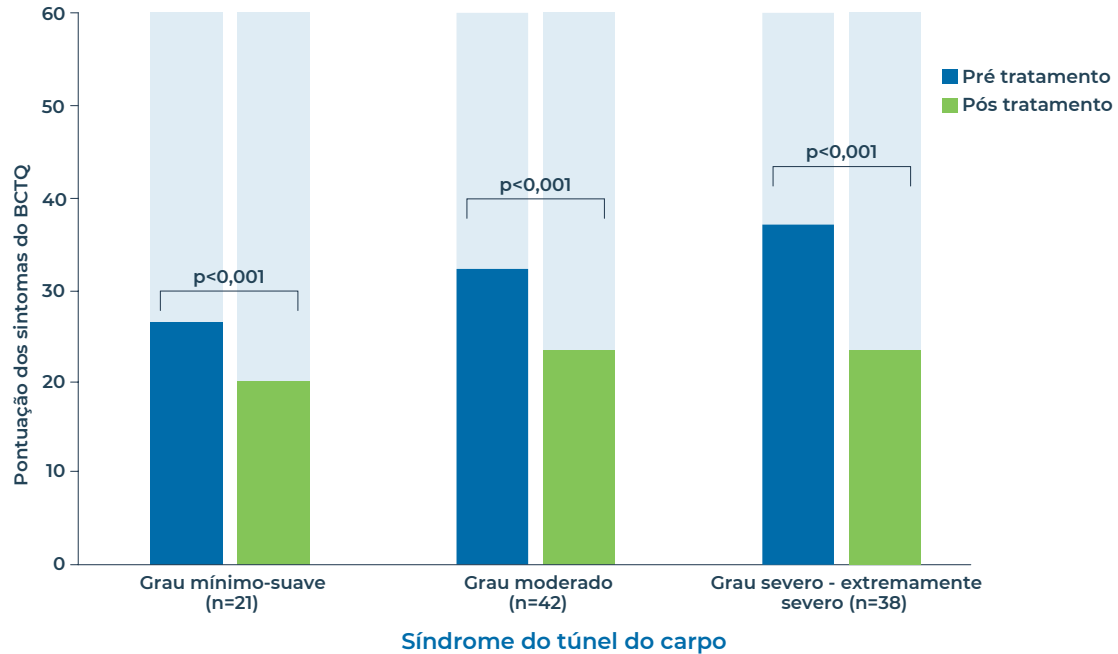


Figura 11: Sintomas do BCTQ (questionário de Boston sobre o túnel do carpo) antes e depois do tratamento (n=101). Os dados são estratificados por gravidade da STC.

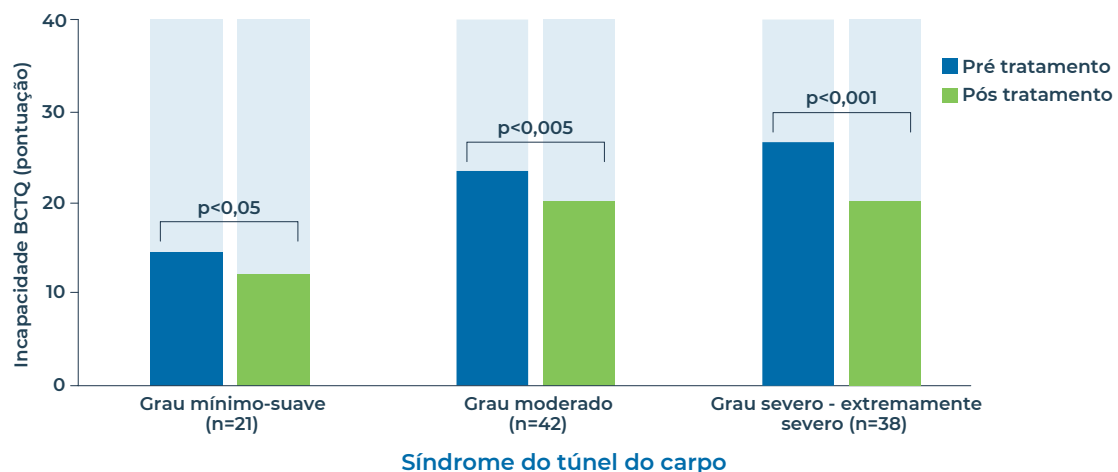


Figura 12: Incapacidade BCTQ (questionário de Boston sobre o túnel do carpo) antes e depois do tratamento (n=101). Os dados são estratificados por gravidade da STC.

Síndrome do túnel do carpo				
	Varição de grau mínimo-suave	Varição moderada de nota	Varição de grau grave-extremamente grave	p ⁽²⁾
NRS - Dor noturna (0-10)				
Direito	-2,4 ± 1,9	-2,9 ± 2,8	-3,5 ± 2,2	NS
Esquerdo	-2,0 ± 1,9	-2,7 ± 2,5	-3,5 ± 2,4a	<0,05
NRS - Dor diurna (0-10)				
Direito	-2,1 ± 2,1	-2,5 ± 2,3	-3,14 ± 1,9a	<0,05
Esquerdo	-1,3 ± 1,5	-1,9 ± 2,1	-2,8 ± 2,1a	<0,03

Tabela 7: Escala Numérica de Intensidade da Dor (NRS): variação entre o final do tratamento e a linha de base. Os dados são estratificados pela gravidade da STC.

Os resultados mostraram que o tratamento maioritariamente baseado em agentes neurotróficos (em especial **Betteral®**), possuíram efeitos significativamente superior nas STC mais graves em termos de alívio da dor (NRS), sintomas de STC (BCTQ-sintomas) e incapacidade funcional (BCTQ - incapacidade).

• **A relação entre o consumo de Alanerv® (suplemento alimentar à base de Betteral®) e o estado redox dos eritrócitos em pacientes com AVC pós-agudos submetidos a reabilitação**

O estudo teve como objetivo avaliar a relação entre Este estudo investigou o efeito da suplementação com ALANerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**) sobre o estado redox dos eritrócitos em pacientes com AVC pós-agudo em estado de reabilitação.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em

dois grupos: controle (**Betteral®** (-)) e grupo de estudo (**Betteral®** (+)) e receberam uma dose de **Betteral®** de 2 cápsulas/dia ou placebo, por um período de 2 semanas. Um total de 28 pacientes participaram do estudo.

Foram recolhidas amostras de sangue no início e no fim deste período. As atividades da catalase, SOD, GPx, GRed e GT foram avaliadas em lisados de eritrócitos. Além disso, foram avaliadas a capacidade antioxidante total e a concentração de tióis totais. As amostras de eritrócitos lisados foram analisadas por espectrofotômetro.

Os resultados obtidos para os parâmetros bioquímicos avaliados mostraram que apenas a SOD (1393,48 ± 69,14 U/g Hb vs. 1514,06 ± 60,80) e a GRed (4,47 ± 0,37 U/g Hb vs. 5,06 ± 0,24) aumentaram significativamente no grupo **Betteral®** (+). As atividades da catalase (173,70 ± 14,62 k/g Hb vs. 123,41 ± 8,71) e da GT (5,55 ± 0,26 U/g Hb vs. 4,95 ± 0,23) diminuíram significativamente durante o período de estudo (Tabela 8).

Parâmetro		Linha de base	Alta	Diferença (%)	Valor (p) ^a	Valor (p) ^b
Tiol (µmol/g Hb)	(-) Betteral®	7,62 (0,04)	6,59 (0,02)	-1,3 (7,5)	NS	NS
	(+) Betteral®	7,51 (0,01)	7,69 (0,02)	+1,4 (6,3)	NS	
Catalase (k/g Hb)	(-) Betteral®	101,87 (20,68)	100,13 (24,13)	+1,5 (10,0)	NS	0,028
	(+) Betteral®	173,70 (14,62)	123,41 (8,71)	-23,1 (11,2)	0,020	
SOD (U/g Hb)	(-) Betteral®	1075,95 (169,17)	1431,80 (101,52)	+9,3 (3,0)	0,031	0,003
	(+) Betteral®	1393,48 (69,14)	1514,06 (60,80)	+47,2 (25,4)	0,039	
GT (U/g Hb)	(-) Betteral®	5,17 (0,29)	5,74 (0,28)	+12,1 (4,0)	0,012	0,0004
	(+) Betteral®	5,55 (0,26)	4,95 (0,23)	-10,1 (3,8)	0,014	
GPx (U/g Hb)	(-) Betteral®	27,10 (2,24)	27,92 (2,81)	+3,9 (6,8)	NS	NS
	(+) Betteral®	26,99 (2,30)	25,14 (1,48)	-4,4 (6,3)	NS	
Gred (U/g Hb)	(-) Betteral®	4,31 (0,30)	3,88 (0,24)	-8,6 (3,7)	0,012	0,001
	(+) Betteral®	4,47 (0,37)	5,06 (0,24)	+15,4 (5,3)	0,027	

Tabela 8: A dinâmica dos marcadores do estado redox avaliados nos grupos de estudo. A) linha de base vs. alta (teste Wilcoxon emparelhado); B) diferença de variação (%) entre linha de base vs. alta (teste MannWhitney); NS, não significativo.

Nos dados demográficos, comorbilidades e medicação, foi observado que uma incidência de indivíduos com diabetes mellitus eram em maior número no grupo **Betteral®** (+), como apresentado na Tabela 9. Esta condição, portanto, foi uma variável independente do estudo para análise dos valores de carga dos parâmetros bioquímicos avaliados (valores baixos, tratamento com ALAnerv® (suplemento alimen-

tar à base de **Betteral®**) e diabetes mellitus) através de uma análise de regressão múltipla (Tabela 10). A análise de regressão indicou que apenas as atividades de SOD, GT e GRed foram influenciadas pelo consumo de ALAnerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**). Não houve aumento significativo da concentração de tióis totais.

	(-) Betteral®	(+) Betteral®	P*
Características demográficas			
Idade	67,1 (2,9)	64,0 (2,9%)	NS
Proporção de gênero (fem/masc)	7/7	7/7	NS
Tempo desde o AVC (distância, dias)	36,1 ± 5,5 (12-86)	48,6 ± 7,4 (21-91)	NS
AVC subtipos (IS/HS)	12/2	11/3	NS
Comorbilidades			
Hipertensão N (%)	11 (78,6)	10 (71,4)	NS
Diabetes mellitus N (%)	2 (14,3)	6 (42,9)	0,044
Dislipidemia N (%)	7 (50,0)	5 (35,7)	NS
Doença isquêmica coronariana N (%)	4 (28,6)	5 (35,7)	NS
Aterosclerose carotídea N (%)	7 (50,0)	3 (21,4)	NS
Medicação			
Estatinas N (%)	11 (78,6)	8 (57,1)	NS
Agentes antiplaquetários N (%)	3 (21,4)	3 (21,4)	NS
Agentes antitrombóticos N (%)	6 (42,9)	4 (28,6)	NS
Agentes anticoagulantes N (%)	2 (14,3)	4 (28,6)	NS
Agentes antidepressivos N (%)	6 (42,9)	9 (64,3)	NS
Antiácidos N (%)	7 (50,0)	8 (57,1)	NS
Agentes Anti hipertensivos N (%)	7 (50,0)	8 (57,1)	NS
Inibidores de ECA N (%)	7 (50,0)	6 (42,9)	NS
Beta bloqueadores N (%)	9 (64,3)	7 (50,0)	NS
AAS N (%)	7 (50,0)	3 (21,4)	NS

Tabela 9: Dados demográficos, comorbilidades e medicação dos grupos de estudo. *, (-) **Betteral®** vs. (+) **Betteral®**; IS, AVC isquêmico; HS, AVC hemorrágico; NS, não significativo.

	Valor da linha de base	Tratamento com ALAnerv®	Incidência de diabetes mellitus
Tiol (μmol/g Hb)	0,233 / 0,058 / NS	0,311 / 0,078 / NS	-1,473 / 0,366 / NS
Catalase (k/g Hb)	-0,044 / 0,207 / NS	28,957 / 18,009 / NS	-5,166 / 16,425 / NS
SOD (U/g Hb)	0,599 / 0,112 / 0,0004	224,060 / 90,942 / 0,036	-193,465 / 93,723 / NS
GT (U/g Hb)	0,644 / 0,165 / 0,001	-0,947 / 0,328 / 0,011	-0,184 / 0,352 / NS
GPx (U/g Hb)	0,856 / 0,170 / 0,0001	-2,334 / 2,792 / NS	-0,671 / 2,966 / NS
Gred (U/g Hb)	0,578 / 0,119 / 0,0002	1,236 / 0,258 / 0,0002	-0,349 / 0,292 / NS

Tabela 10: Resultados da análise de regressão múltipla.

O estudo mostrou que a suplementação com **Betteral®** está associada a uma correção parcial do estado redox dos eritrócitos, porém levanta a possibilidade de obter uma melhor correção do estado redox após um período prolongado de suplementação.

• **Efeito do suplemento nutricional ALAnerv® (suplemento alimentar à base de Betteral®) na atividade sérica da PON1 em pacientes com AVC pós-agudo**

Este estudo avaliou o efeito do suplemento nutricional ALAnerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**) na atividade sérica da PON1 (proteínas associadas ao HDL que contribui para as propriedades antioxidantes) em pacientes pós-Acidente Vascular Cerebral agudo em reabilitação.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em três grupos: **Betteral®** (-), **Betteral®** (+) e controle (indivíduos saudáveis) e receberam uma dose de **Betteral®** de 2 cápsulas/dia ou placebo, por um período de 2 semanas. Um total de 28 pacientes participaram do estudo.

Foram recolhidas amostras de sangue no início e no fim deste período. O perfil lipídico foi obtido através da avaliação do TC, TAG e PL e as concentrações de HDL e LDL também foram avaliadas com kits comercialmente disponíveis. As atividades enzimáticas de paraoxonase-1 (PON1), paraoxonase (PONA), arilésterase (ARYLA) e lactonase (LACTA) também foram avaliadas. As amostras de soro foram analisadas por espectrofotômetro.

Os resultados mostraram que os pacientes com AVC do grupo **Betteral®** (-), na linha de base, apenas PONA e ARYLA aumentaram significativamente quando comparados com os controles.

No grupo **Betteral®** (+), a LACTA aumentou significativamente durante o período de estudo ($17,6 \pm 3,2$ vs. $27,6 \pm 3,5$, $p=0,002$). Além disso, a porcentagem de variação da LACTA entre os grupos **Betteral®** (-) e **Betteral®** (+) durante o estudo também foi estatisticamente diferente ($11,7 \pm 6,9\%$ vs. $+95,1 \pm 29,7\%$, $p<0,0001$) (Tabela 11).

	Grupos	Linha de base	Alta	Diferença (%)	Valor (p) ^a	Valor (p) ^b	Valor (p) ^c
PON1 (UI/ml)	Controles	233,0 (29,8)	-	-	-	NS	0,015/NS
	(-) Betteral®	121,2 (24,1)	133,6 (27,3)	12,8 (5,6)	0,033		
	(+) Betteral®	144,3 (29,0)	131,8 (24,0)	-2,8 (8,9)	NS		
ARYLA (UI/ml)	Controles	116,5 (12,4)	-	-	-	NS	NS/NS
	(-) Betteral®	100,3 (8,4)	121,7 (8,4)	26,8 (7,9)	0,011		
	(+) Betteral®	96,9 (12,2)	118,3 (14,8)	26,9 (10,4)	NS		
LACTA (μmol/min/ml)	Controles	11,5 (0,9)	-	-	-	<0,0001	NS/NS
	(-) Betteral®	14,6 (1,2)	13,3 (1,6)	-11,7 (6,9)	NS		
	(+) Betteral®	17,4 (3,2)	27,6 (3,5)	95,1 (29,7)	0,002		

Tabela 11: Comparação da atividade da PON1 entre os grupos de estudo. A) Linha de base vs. 2 semanas; B) diferença na alta (%) entre linha de base - 2 semanas; C) comparações dos controles vs. **Betteral®** (-), e controles vs. **Betteral®** (+), respectivamente; NS = não significativo; UI/ml = UI/ml soro.

O perfil lipídico não foi estatisticamente diferente entre os grupos **Betteral®** e **Betteral®** (+), exceto para o colesterol HDL e concentração total de lipídios (Tabela 12).

	Grupo	Linha de base	Alta	Diferença (%)	Valor (p) ^a	Valor (p) ^b
Lipídios totais (g/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	5,7 (0,2) 5,8 (0,3)	5,0 (0,2) 7,4 (0,4)	-12,3 (3,5) 29,5 (4,8)	0,005 0,001	<0,001
TC (mmol/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	3,7 (0,3) 3,9 (0,3)	4,0 (0,3) 4,0 (0,3)	9,4 (6,6) 4,9 (5,8)	NS NS	NS
TAG (mmol/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	1,5 (0,1) 1,4 (0,1)	1,4 (0,1) 1,7 (0,2)	-0,5 (6,3) 17,9 (10,0)	NS NS	NS
HDL-C (mmol/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	1,5 (0,1) 0,9 (0,1)	1,7 (0,2) 0,8 (0,1)	20,1 (12,7) -9,3 (4,7)	NS NS	0,021
LDL-C (mmol/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	1,8 (0,2) 2,7 (0,3)	1,7 (0,2) 2,8 (0,3)	2,1 (18,6) 10,6 (9,1)	NS NS	NS
PL (mmol/l)	(-) Betteral® (+) Betteral®	2,6 (0,1) 2,5 (0,1)	2,7 (0,1) 2,7 (0,2)	3,6 (5,1) 8,6 (4,8)	NS NS	NS

Tabela 12: Perfil lipídico nos grupos (-) **Betteral®** e (+) **Betteral®** linha de base vs. 2 semanas; B) diferença na alteração (%) entre linha de base vs. 2 semanas; NS = não significativo.

No estudo também foi realizado uma análise de regressão múltipla, para avaliar a atividade enzimática na linha de base, do tratamento com ALAnerv® (suplemento alimentar à base de **Betteral®**) e a incidência de diabetes mellitus, devido diferença significativa entre os grupos (-) **Betteral®** e (+) **Betteral®** no que diz respeito a esta condição. Contudo, verificou-se que nenhuma das três atividades enzimáticas foi influenciada.

A escala BI foi usada para avaliar a capacidade dos pacientes para realizar atividades básicas diárias (ADLs). Em ambos os grupos **Betteral®** (-) e

Betteral®

(+), os valores de BI aumentaram significativamente durante o período de estudo (56,1 ± 3,2 vs. 60,0 ± 3,3, p<0,001, e 38,6 ± 8,0 vs. 52,3 ± 7,2, p<0,001, respectivamente).

• **Betteral® e Superóxido Dismutase no tratamento de dor crônica no pescoço: um estudo prospectivo e aleatório**

Estudo prospectivo, randomizado e aberto em pacientes ambulatoriais com dor cervical crônica (DCP).

O objetivo do estudo foi investigar a combinação de 600mg de **Betteral®** e 140 UI de superóxido dismutase (SOD) por dia, durante período de 60 dias, para melhorar o controle da dor e a eficácia da fisioterapia em doentes com dor cervical crônica (DCC).

Os pacientes foram randomizados receberam fisioterapia isolada (grupo 2; n=45) ou uma combinação

de **Betteral®** 600mg e SOD 140 UI diariamente, para além da fisioterapia (grupo 1; n=51), sem o uso concomitante de analgésicos. Um total de 96 pacientes (11 homens e 85 mulheres) participaram do estudo.

A dor foi avaliada através de uma escala visual analógica (EVA) e de um questionário modificado de dor no pescoço (mNPQ) administrados em T0 (pré-tratamento), após 1 mês (T1) e 2 meses (T2) de tratamento.

Os resultados mostraram que ambos os grupos registaram uma redução significativa nas pontuações da EVA, que diminuiu no grupo 1 de 60,8 ± 21,5 (em T0) para 42,4 ± 22,1 (em T1) e 27,4 ± 22,5 (no final do tratamento, T2), e no grupo 2 de 61,3 ± 20,5 (em T0) para 42,0 ± 23,6 (em T1) e 39,2 ± 20,1. A "dor em repouso" foi significativamente menor nos pacientes que receberam **Betteral®**/SOD em adição à fisioterapia do que naqueles tratados com fisioterapia (p=0,005) (Tabela 13).

		Betteral®/SOD + fisioterapia	Apenas fisioterapia
VAS "dor em repouso"			
Linha de base	30 dias	60,8 ± 21,5	61,3 ± 20,5
60 dias	VAS "dor ao movimento"	42,4 ± 22,1	42,0 ± 23,6
base	30 dias	27,4 ± 22,5***, °°°	39,2 ± 20,1***
60 dias		70,4 ± 19,7	73,0 ± 19,5
		47,5 ± 21,2	47,2 ± 24,8
		31,8 ± 20,8***, °°°	44,2 ± 22,4***

Tabela 13: Pontuações da escala visual analógica (EVA) que avaliam a "dor em repouso" e a "dor ao movimento" em doentes tratados com **Betteral®** e superóxido dismutase (SOD) mais fisioterapia, versus fisioterapia isolada.

Os resultados são apresentados como médias ± desvios-padrão. Diferenças estatisticamente significativas na ANOVA dentro dos grupos: *** p=0,001 versus linha de base; diferenças estatisticamente significativas na ANCOVA entre grupos: p=0,01 e p=0,005 versus fisioterapia isolada ANCOVA análise de covariância, ANOVA análise de variância.

A percentagem média do mNPQ também apresentou redução da pontuação: de 41,7 ± 16,6 (T0) para 24,4 ± 14,8 (T1) e 17,6 ± 13,9 (T2) no grupo 1 (p=0,001), e de 44,4 ± 15,8 no (T0) para 23,1 ± 13,9 (T1) e 17,0 ± 10,4 (T2) no grupo 2 (p=0,001). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, conforme mostrado na Figura 13.

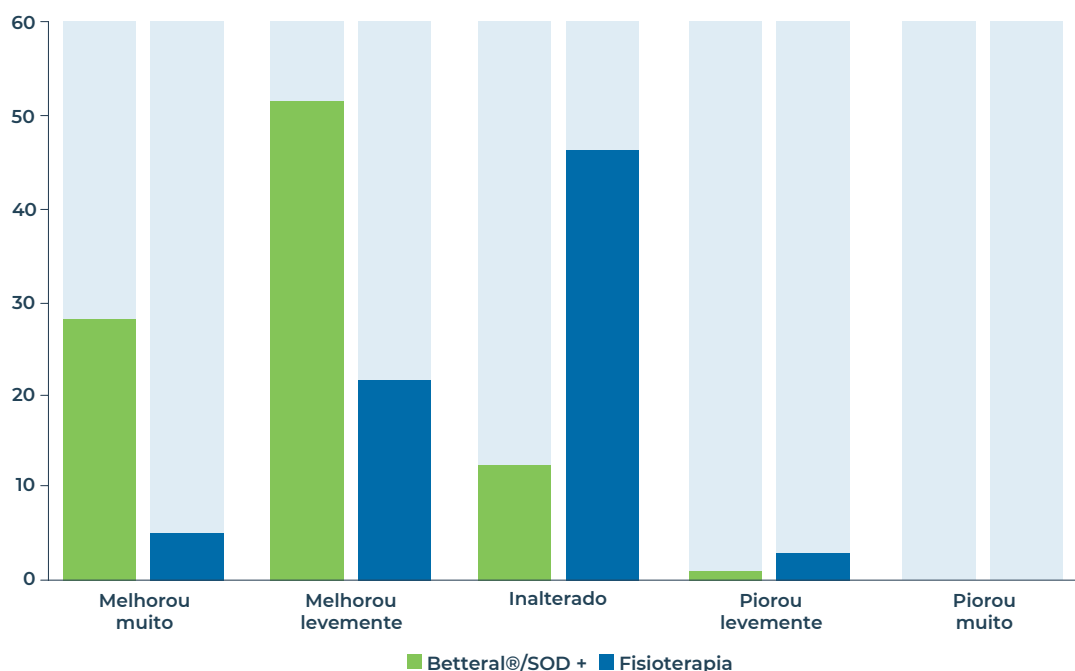


Figura 13: Pontuações da pergunta n.º 10 do Questionário modificado da dor no pescoço (mNPQ): "Em comparação com a última vez que preencheu o questionário, a dor no pescoço...". Após 2 meses de tratamento (em T2), a diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa, de acordo com um teste de qui-quadrado (p=0,001). **Betteral®**, SOD superóxido dismutase.

Após 2 meses de tratamento, mais de 81 % dos doentes que receberam **Betteral®**/SOD em complemento da fisioterapia registaram melhorias em

comparação com apenas 29% dos pacientes tratados apenas com fisioterapia (p=0,001).

Os resultados do estudo mostraram que a utilização

de **Betteral®/SOD** em combinação com fisioterapia pode ser uma abordagem útil para a NPC, pois são antioxidantes que atuam na inflamação do nervo e na progressão da doença.

• **Betteral® mais ácidos graxos ômega 3 para a vestibulodinia associada à síndrome da bexiga dolorosa**

Estudo clínico exploratório e randomizado que avaliou a eficácia de **Betteral®** mais ácidos graxos poliinsaturados ômega 3 (PUFAs n-3) em combinação com a terapia com amitriptilina em doentes com vestibulodinia/síndrome da bexiga dolorosa (VBD/ PBS), durante um período de 12 semanas. Um total de 84 mulheres foram inscritas no estudo.

As pacientes foram distribuídas aleatoriamente para receber amitriptilina ou amitriptilina mais uma preparação disponível no mercado (contendo em 2 cápsulas, **Betteral®** 600mg, DHA 250mg e ácido eicosapentaenóico 16,67mg; vitamina E 12mg, vitamina D 5mg, e magnésio 56,25mg).

Os sintomas de ardor e dor foram avaliados utilizando uma escala visual analógica (EVA) de 10cm e a forma curta do Questionário de Dor McGill-Melzack.

O índice de classificação da dor da EVA e do Questionário de Dor SF-MPQ mostrou uma redução significativa após o tratamento (Tabela 14) em ambos os grupos, mas no grupo da amitriptilina + **Betteral®** e PUFAs n-3, a diminuição da dor possuiu uma maior diferença estatística (Figura 14).

	Amitriptilina mais Betteral® + n-3 PUFAs			Amitriptilina		
	Visita 1 (linha de base)	Visita 2 (dia 60)	P ^a	Visita 1 (linha de base)	Visita 2 (dia 60)	P ^a
Escala visual analógica pontuação de dor ^b	7,5 ± 1,8/8 (3 a 10)	3,6 ± 1,2/4 (2 a 6)	<0,001	7,6 ± 1,6/8 (4 a 10)	4,9 ± 1,7/5 (2 a 8)	<0,001
McGill Pain Questionnaire ^b	23,3 ± 6,8/24 (11 a 35)	8,8 ± 3,2/8 (5 a 19)	<0,001	22,4 ± 6,2/23 (13 a 35)	10,1 ± 3,9/10 (5 a 21)	<0,001

^bMédia ± DP/mediana (mínimo a máximo).

Tabela 14: Pontuações de resposta à dor. A) Teste t pareado. B) Média ± DP/mediana (mínimo a máximo).

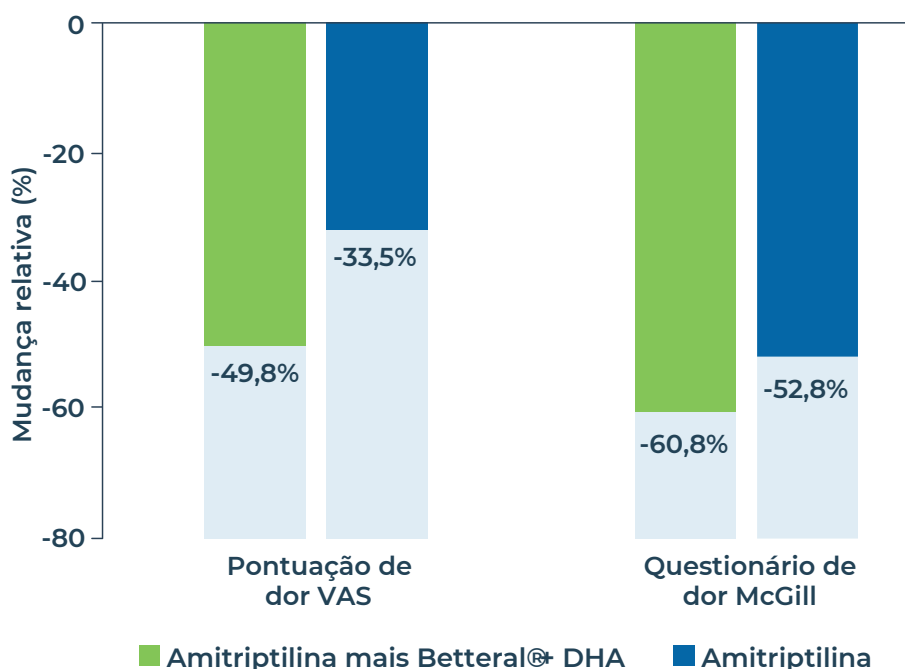


Figura 14: Alteração relativa (%) na dor desde o início até a segunda visita, medida utilizando uma pontuação de dor VAS e o Questionário de Dor McGill (p<0,001).

Além disso, a diminuição do grau de dispareunia também foi mais significativa no grupo da amitriptilina + **Betteral®** e PUFAs n-3, com 47% das mulheres melhoradas em comparação com 22% no grupo da amitriptilina (Tabela 15 e Figura 15).

	Amitriptilina mais Betteral® + n-3 PUFAs			Amitriptilina		
	Visita 1 (linha de base)	Visita 2 (dia 60)	Pa	Visita 1 (linha de base)	Visita 2 (dia 60)	Pa
Dispareunia^b	<0,03			<0,01		
Sem dor	1 (2,3%)	1 (2,3%)		-	-	9
Leve	2 (4,7%)	9 (20,9%)		3 (7,3%)	(22,0%)	21
Moderada	22 (51,2%)	25 (58,1%)		22 (53,7%)	(51,2%)	11
Severa	18 (41,9%)	8 (18,6%)		16 (39,0%)	(26,8%)	
Tônus muscular do assoalho pélvico	<0,005			<0,01		
Hipertonia leve	4 (9,3%)	14 (32,6%)		2 (4,9%)	6 (14,6%)	
Hipertonia moderada	21 (48,8%)	22 (51,2%)		23 (56,1%)	26 (63,4%)	
Hipertonia severa	18 (41,9%)	7 (16,3%)		16 (39,0%)	9 (22,0%)	

^aO teste t de uma amostra foi usado para comparar a média de alteração da linha de base com um valor constante (zero = nenhuma alteração).

^bGravidade da dispareunia: sem dor; leve (capaz de desfrutar da relação sexual, mas doloroso); moderado (capaz de ter relações sexuais, mas não prazeroso); grave (afeta sua capacidade de ter relação sexual).

Tabela 15: Resultados da dispareunia e dos músculos do pavimento pélvico. A) Foi utilizado um teste t de uma amostra para comparar a média da alteração em relação à linha de base com um valor constante (zero = nenhuma alteração). B) Gravidade da dispareunia: sem dor; ligeira (capaz de ter relações sexuais, mas dolorosa); moderada (capaz de ter relações sexuais, mas não agradável); grave (afeta a capacidade de ter relações sexuais).

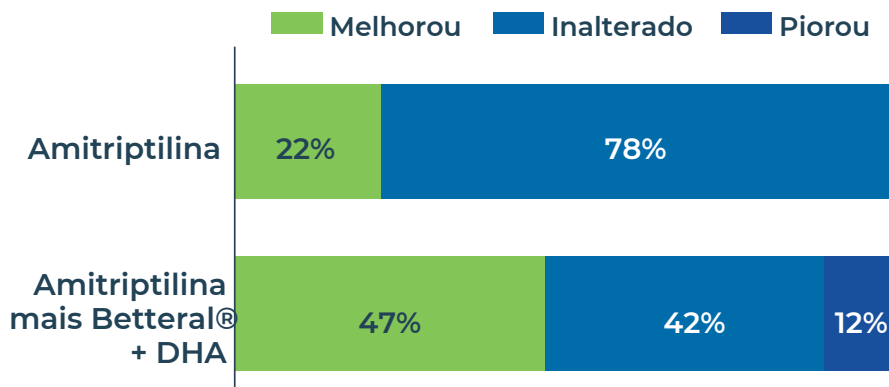


Figura 15: Alteração da dispareunia pélvica desde o início até a segunda visita; foram consideradas as seguintes categorias para os dois testes: "melhorou" e "inalterado/piorou" ($P < 0,03$).

A incidência geral de eventos adversos foi baixa e nenhum levou à interrupção do tratamento.

• Estudo de biodisponibilidade e farmacocinética em dose única de uma formulação inovadora de Betteral® (Betteral® 600) em voluntários saudáveis

O objetivo desse estudo foi examinar a biodisponibilidade, a farmacocinética e a tolerabilidade em

humanos de uma formulação oral inovadora (**Betteral® 600**) contendo **Betteral® 600mg** em voluntários saudáveis.

Amostras de sangue foram recolhidas até 8 horas após a administração oral e as concentrações plasmáticas de **Betteral® 600** foram analisadas por HPLC-MS.

Os dados de farmacocinética revelaram um tempo

curto para atingir picos de concentração plasmática ($50,8 \pm 4,2$ min) com uma C_{max} de $6,86 \pm 1,29 \mu\text{g/mL}$ (a nova forma farmacêutica influencia positivamente a absorção e o tempo de absorção) e AUC de $5,65 \pm 0,79 \mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$. O valor do tempo médio de perma-

nência (MRT) de $72,6 \pm 25,81$ min e meia-vida de $39,4 \pm 6,1$ h mostram que a nova fórmula é absorvida de forma consistente e rápida e é eliminada de forma eficiente (Figura 16 e Tabela 16).

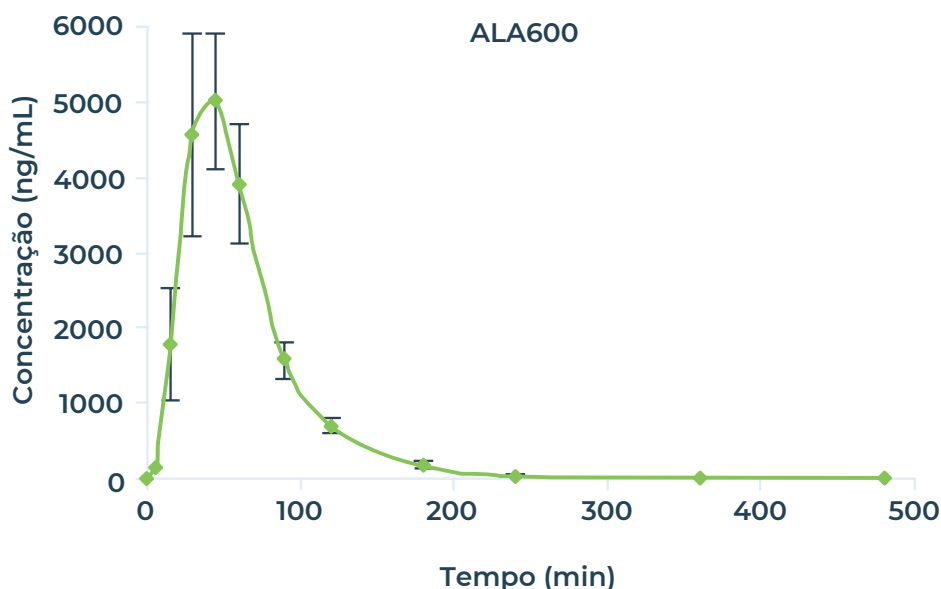


Figura 16: Curvas de concentração/tempo da nova formulação de ácido α -lipóico. Os valores são a média $\pm$ erro padrão.

C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (min)	AUC_t ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	Meia vida ($\mu\text{g/mL} \cdot \text{h}$)	MRT (min)
$6,86 \pm 1,29$	$50,8 \pm 4,2$	$5,65 \pm 0,79$	$5,94 \pm 0,77$	$39,4 \pm 6,1$	$72,6 \pm 25,81$

Tabela 16: Parâmetros farmacocinéticos da nova formulação de **Betteral®** (**Betteral®**) administrada numa dose oral única de 600mg. Os resultados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão.

Todos os indivíduos apresentaram resultados normais no rastreamento dos sinais vitais, exame físico e testes laboratoriais. Não se registraram alterações clinicamente relevantes em nenhum destes parâmetros em qualquer sujeito durante o estudo (Tabela 17).

Parâmetro	Média
Pressão Sistólica (mmHg: normal: <130)	Triagem Fim do estudo $117,1 \pm 11,5$ (95-140) $116,9 \pm 8,9$ (100-140)
Pressão diastólica (mmHg: normal: <85)	Triagem Fim do estudo $70,8 \pm 4,5$ (60-80) $72,5 \pm 3,5$ (70-80)
Frequência cardíaca (bpm: normal: 60-100)	Triagem Fim do estudo $70,7 \pm 7,5$ (55-80) $73,3 \pm 7,3$ (53-80)
Temperatura ($^{\circ}\text{C}$; normal: ≤ 37)	Triagem Fim do estudo $36,1 \pm 0,5$ (35,5-37,0) $36,2 \pm 0,5$ (35,6-36,9)

Tabela 17: Sinais vitais. Os resultados estão apresentados como frequência e média $\pm$ desvio-padrão (intervalo mín-max intervalo entre parênteses), conforme apropriado.

• O efeito do Betteral® na mudança temporária do limiar em humanos: um estudo preliminar

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito de Betteral®

na mudança temporária do limiar medido 2 minutos após o fim da exposição (TTS2) induzida por um tom de 3 kHz em jovens com audição normal.

Um total de 30 jovens voluntários com audição normal foram divididos de forma randômica em três grupos: grupo A (10 indivíduos) foram expostos a um

tom puro de 90 dB HL de 3 kHz durante 10 minutos, grupo B (10 indivíduos) foram expostos a um tom puro de 90 dB HL 3 kHz por 1h após a ingestão oral de 600mg de Betteral® e grupo C (10 indivíduos) foram expostos a um tom puro de 90 dB HL 3 kHz após 10 dias de ingestão oral de 600mg de ALA.

Os limiares médios pré-exposição e o TTS2 (com desvio-padrão - DP) para cada grupo estão apresentados na Tabela 19.

	Limite 3 kHz pre		Limite 3 kHz pre		Limite 3 kHz pre		Limite 3 kHz pre		Limite 3 kHz pre		Limite 3 kHz pre	
	Média (dB HL)	SD	Média (dB HL)	SD	Média (dB HL)	SD	Média (dB HL)	SD	Média (dB HL)	SD	Média (dB HL)	SD
Grupo A	-0,9	3,5	-2,8	4,9	9,5	5,2	4,8	5,8	4,5	6,5	10,4	7,9
Grupo B	1,5	5,4	-2,4	4,9	5,9	8,6	6,5	3,7	4,9	6,1	11,7	4,2
Grupo C	5,2	8,4	-0,1	6,5							10,9	6,5
	0,1007		0,424		0,1886			0,129			0,521	
											0,004	

Tabela 19: Limiares pré-exposição e TTS2 nos três grupos. São apresentados os valores médios e o desvio padrão (DP). O teste ANOVA foi utilizado para comparar os grupos.

A análise estatística mostrou que, antes da exposição, os limiares auditivos não diferiam significativamente entre os três grupos. Após a exposição, 4 e 6 kHz foram as frequências mais afetadas em todos os grupos (Figura 17).

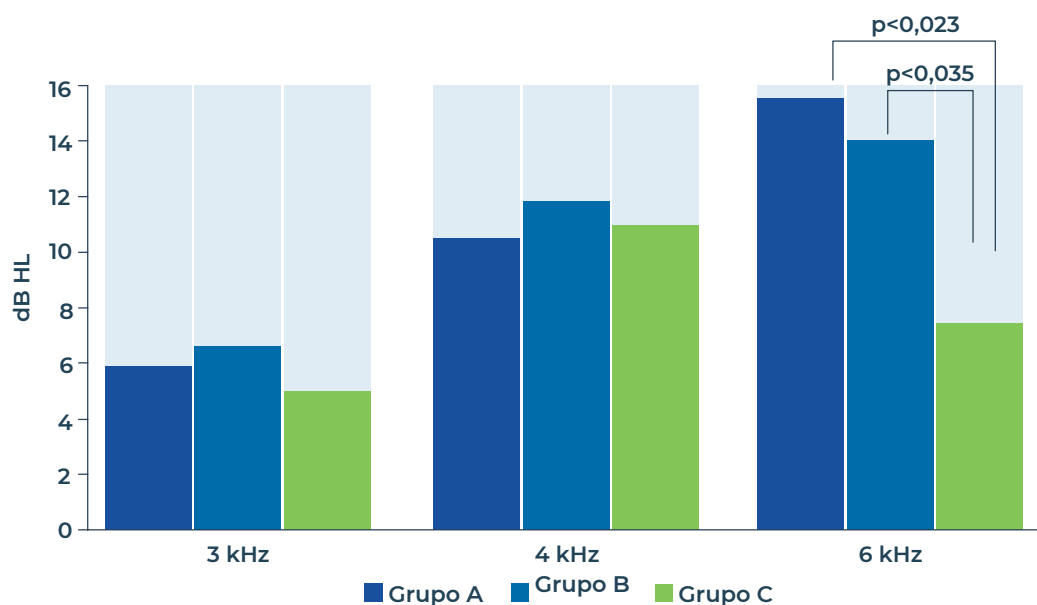


Figura 17: Média do TTS2 para os três grupos.

A exposição ao ruído determinou uma redução na amplitude das EOAT tanto para o grupo A quanto para o grupo B, e nenhuma alteração para o grupo C. O TTS2 do grupo C foi significativamente menor do que o TTS2 dos grupos A e B a 6 kHz ($p=0,03$), e a mudança de amplitude das EOAT após a exposição ao ruído foi menor para o grupo C em comparação com os grupos A ($p=0,08$) e B ($p=0,03$) (Tabela 20).

	Pré-exposição das EOAT		Alterações nas EOAT após exposição ao ruído	
	Ampl (dB SPL)	SD	Ampl (dB SPL)	SD
Grupo	16,8	4,3	0,7	1,17
A	16,6	2,9	1	1
Grupo	15,8	4,9	-0,2	0,96
B	0,835		0,0278	

Grupo C

Tabela 20: Amplitudes das EOAT pré-exposição e desvios-padrão (DP) pré-exposição e alteração das EOAT após exposição ao ruído. O teste ANOVA foi utilizado para comparar os grupos.

Os resultados do presente estudo mostram que uma administração de 600mg de **Betteral®** durante 10 dias, e não uma administração única, pode proteger a cóclea de traumas acústicos subsequentes. A proteção foi evidente tanto nas medidas subjetivas (TTS2 a 6 kHz) como nas medidas objetivas (EOAT) da audição.

• Utilização de **Betteral®**, ácido gama-linolênico (GLA) e terapia de reabilitação no tratamento da lombalgia: efeito na qualidade de vida relacionada com a saúde

Estudo de corte observacional, com dois braços, teve por objetivo avaliar os efeitos de **Betteral®** e do ácido γ -linolênico (GLA) e o efeito benéfico do exercício físico nos sintomas dos sensores positivos e na dor neuropática em pacientes com síndrome de radiculopatia compressiva por conflito de raízes nervosas discais.

Um total de 203 pacientes foram selecionados e divididos em dois grupos: **Betteral®**-GLA (Grupo A)

(n=101) recebeu uma dose oral de 600mg de **Betteral®** e 360mg de GLA e um programa de terapia de reabilitação e grupo controle (Grupo B) (n=102) que tratou apenas com terapia de reabilitação.

Os pacientes foram submetidos nos tempos de T0 (recrutamento), T1 (duas semanas), T2 (quatro semanas) e T3 (seis semanas) a um exame físico e à administração das seguintes escalas como medidas de resultado: escala analógica visual (VAS), questionário de 36 itens *Short Form 36* (SF-36), *Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire*, *Aberdeen Back Pain Scale* (ABPs), *Revised Leeds Disability Questionnaire* (LDQ), *Roland-Morris Disability Questionnaire*.

O grupo que fez uso do **Betteral®**-GLA apresentou maior diferença significativa em relação a todas as escalas de avaliação ($p < 0,0005$), representando 75% dos pacientes. Também se registrou uma melhoria da "qualidade de vida", no mesmo grupo, demonstrada pelos testes SF-36, LDQ e *Roland-Morris disability questionnaire*.

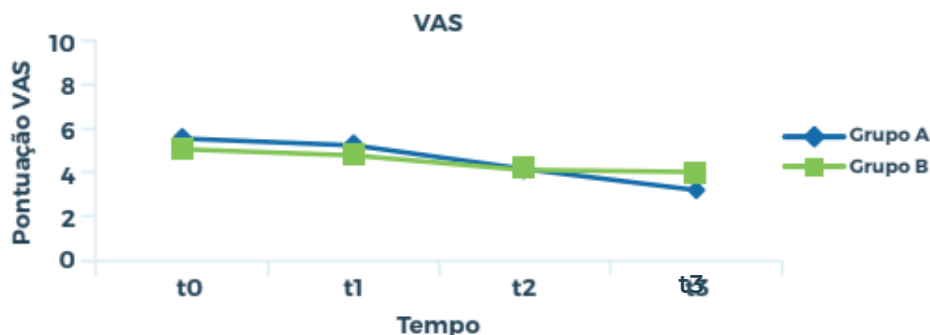


Figura 18: $p < 0,0005$ T3 vs. T0 grupo A, $p < 0,005$ T3 vs. T0 para o grupo B, $p < 0,05$ T3 grupo A vs. grupo B. Valores da intensidade da dor medidos na escala visual-analógica (EVA), nos tempos T0, T1, T2, T3 inscritos nos dois grupos, desenvolvidos com o teste estatístico t-student pareado, que mostram para o grupo que tomou **Betteral®**-GLA (Grupo A) uma resposta precoce ao aumento do limiar da dor.

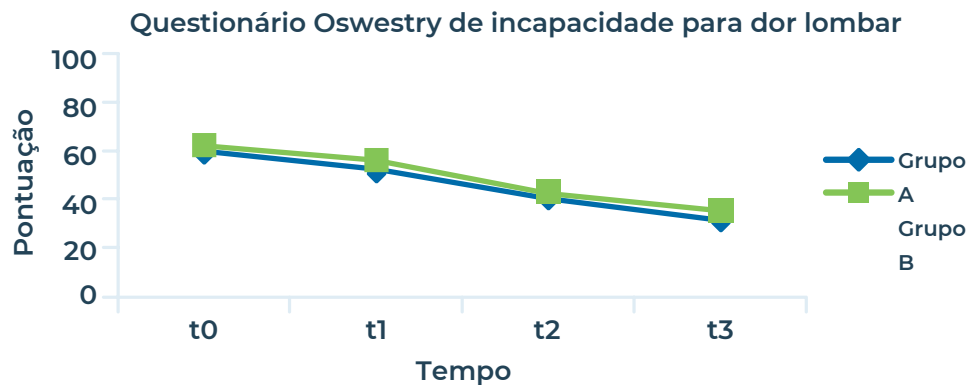


Figura 19: $p < 0,0005$ T3 vs. T0 grupo A, $p < 0,005$ T3 vs. T0 para o grupo B, $p < 0,05$ T3 grupo A vs. grupo B. Medição da incapacidade funcional e da limitação das atividades da vida diária nos tempos T0, T1, T2, T3 inscritos nos dois grupos, desenvolvidos com o teste estatístico t-student pareado, que mostrou uma correlação direta da melhor modulação da dor exercida pela administração de **Betteral®**-GLA em indivíduos do Grupo A.

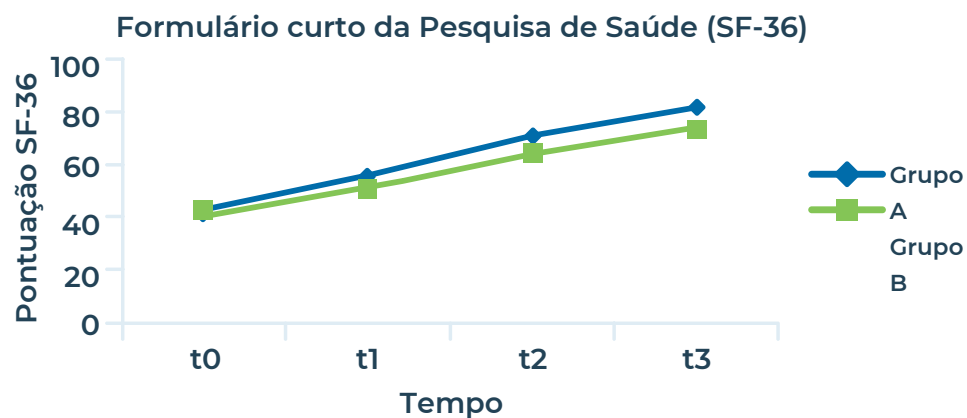


Figura 20: $p < 0,0005$ T3 vs. T0 grupo A, $p < 0,005$ T3 vs. T0 para o grupo B, $p < 0,05$ T3 grupo A vs. grupo B. Medição do estado de saúde (composto por 36 itens relativos às condições físicas e sociais, divididos em oito domínios) nos tempos T0, T1, T2, T3 inscritos nos dois grupos, desenvolvidos com o teste estatístico t-student pareado, que mostra um aumento gradual do teste de linearidade, melhor qualidade de vida, nos dois grupos inscritos em termos percentuais, majoritariamente no grupo A.

O estudo mostrou que o tratamento com **Betteral®** e GLA durante seis semanas, em sinergia com a terapia de reabilitação, melhorou os sintomas e défices neuropáticos em doentes com neuropatia radicular.

Prescrição

Betteral®	300mg
Excipiente qsp	1 cápsula
Tomar 1 ou 2 cápsulas ao dia	

Referências

1. Material do fabricante. Biblioteca Virtual em Saúde.
2. Ministério da Saúde: <https://bvsms.saude.gov.br/avc-acidente-vascular-cerebral/>
3. Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia. Ministério da Saúde: <https://www.instituto.saude.gov.br/lista-dicas-dos-especialistas/191-mao/285-sindrome-do-tunel-do-carpo>
4. Sociedade Brasileira de AVC: <https://avc.org.br/pacientes/acidente-vascular-cerebral/>
5. Sociedade Brasileira de Diabetes: <https://diabetes.org.br/neuropatia-diabetica/>
6. Sociedade Brasileira de Orologia: <http://www.sbotologia.org.br/>
7. COLLOCA, Luana et al. Neuropathic pain. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-19, 2017.
8. FINNERUP, Nanna Brix; KUNER, Rohini; JENSEN, Troels Staehelin. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiological reviews*, 2020.
9. KRAYCHETE, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, p. 649-658, 2011.
10. SHAHIDI, Fereidoon; ZHONG, Ying. Measurement of antioxidant activity. **Journal of functional foods**, v. 18, p. 757-781, 2015.
11. BATTISTI, E. et al. Alpha lipoic acid and superoxide dismutase in the treatment of chronic low back pain. *Eur J Phys Rehabil Med*, v. 49, n. 5, p. 659-64, 2013.
12. BERTOLOTTO, Fulvio; MASSONE, Antonino. Combination of alpha lipoic acid and superoxide dismutase leads to physiological and symptomatic improvements in diabetic neuropathy. *Drugs in R&D*, v. 12, p. 29-34, 2012.
13. CHECCHIA, G. A. et al. Observational multicentric study on chronic sciatic pain: clinical data from 44 Italian centers. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, v. 21, n. 7, p. 1653-1664, 2017.
14. CİNTEZA, Delia et al. The consumption of Alanerv® nutritional supplement and the dynamic of some inflammatory markers in post-acute stroke patients undergoing rehabilitation. *Maedica*, v. 8, n. 2, p. 137-142, 2013.
15. COSTANTINO, M. et al. Peripheral neuropathy in obstetrics: efficacy and safety of α -lipoic acid supplementation. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, v. 18, n. 18, p. 2766-2771, 2014.
16. DI GERONIMO, G. et al. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, v. 13, n. 2, p. 133-139, 2009.
17. LUCHETTI, R. et al. Observational multicentric survey on carpal tunnel syndrome: demographic and clinical data from 34 Italian centers. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, v. 21, n. 3, p. 460-469, 2017.
18. MANOLESCU, Bogdan Nicolae et al. The Relationship Between Alanerv® Consumption and Erythrocytes' Redox Status in Post-Acute Stroke Patients Undergoing Rehabilitation. *Maedica*, v. 9, n. 3, p. 248-254, 2014.
19. MANOLESCU, Bogdan N.; BERTEANU, Mihai; CİNTEZĂ, Delia. Effect of the nutritional supplement ALANerv® on the serum PON1 activity in post-acute stroke patients. *Pharmacological Reports*, v. 65, n. 3, p. 743-750, 2013.
20. LETIZIA MAURO, Giulia et al. α -Lipoic acid and superoxide dismutase in the management of chronic neck pain: a prospective randomized study. *Drugs in R&D*, v. 14, p. 1-7, 2014.
21. MURINA, Filippo et al. Alpha lipoic acid plus omega-3 fatty acids for vestibulodynia associated with painful bladder syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, v. 39, n. 3, p. 131-137, 2017.
22. MIGNINI, Fiorenzo et al. Single dose bioavailability and pharmacokinetic study of an innovative formulation of α -lipoic acid (ALA600) in healthy volunteers. *Minerva Medica*, v. 102, n. 6, p. 475-483, 2011.
23. MIGNINI, Fiorenzo et al. Human bioavailability and pharmacokinetic profile of different formulations delivering alpha lipoic acid. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*, v. 1, n. 8, p. 1-6, 2012.
24. QUARANTA, N. et al. The effect of alpha-lipoic acid on temporary threshold shift in humans: a preliminary study. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, v. 32, n. 6, p. 380-385, 2012.
25. RANIERI, Maurizio et al. The Use and Alpha-Lipoic Acid (ALA), Gamma Linolenic Acid (GLA) and Rehabilitation in the Treatment of Back Pain: Effect on Health-Related Quality of Life. *International journal of immunopathology and pharmacology*, v. 22, n. 3, p. 45-50, 2009.